

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ И БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ



# ОСНОВЫ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Учебное пособие

Харьков

2016

**УДК 577.1(075.8)**

**ББК 28.072я7**

**О - 75**

Утверждено Учёным советом ХНМУ, протокол № 1 от 21.01.16 г.

Сыровая А.О., Петюнина В.Н., Макаров В.А., Грабовецкая Е.Р., Лукьянова Л.В.

Рецензенты:

Георгиянц В.А., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии Национального фармацевтического университета;

Чубенко О.В., доцент кафедры клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации ХМАПО.

Сыровая А.О. и др.

**О - 75** Основы биоорганической химии (учебное пособие) / Сыровая А.О., Петюнина В.Н., Макаров В.А., Грабовецкая Е.Р., Лукьянова Л.В. – Харьков: «Полосатая типография». – 2016. – 200 с.

**ISBN 978-617-7017-05-8**

Пособие включает основные разделы биологической и биоорганической химии согласно программе ECTS: структуры и свойства биологически активных соединений, углеводов, карбоновых кислот их производных, липидов,  $\alpha$ -аминокислот, пептидов, белков, биологически активных гетероциклов, нуклеозидов, нуклеиновых кислот. Представлены теоретические основы электронного строения и реакционной способности основных классов биоорганических соединений. Описана биологическая активность органических веществ. Пособие для студентов медицинских ВУЗов.

Копирование и распространение в любом виде части или полностью возможно только с разрешения авторов учебного пособия.

**ISBN 978-617-7017-05-8**

**ББК 28.072я7**

©Сыровая А.О., Петюнина В.Н., Макаров В.А., Грабовецкая Е.Р., Лукьянова Л.В., 2016

## Предисловие

Богатый многолетний опыт преподавания, творческий подход сотрудников кафедры, представляющих собой монолитный коллектив, позволили создать учебно-методический комплекс по биоорганической химии – одной из фундаментальных дисциплин в системе высшего медицинского образования. Она, вместе с другими фундаментальными дисциплинами, создаёт необходимую базу для успешного усвоения «Биологической химии», «Фармакологии», «Физиологии», «Генетики» и др.

Предлагаемая книга предназначена в качестве учебного пособия по биоорганической химии для студентов медицинских специальностей высших медицинских учебных заведений, где химия не является специальной дисциплиной. В данном учебном пособии в доступной форме представлен программный материал раздела «Биологически важные классы биоорганических соединений. Биополимеры и их структурные компоненты» по курсу «Биологическая и биоорганическая химия». Основные понятия изложены живым языком, понятным студентам. В связи с обучением по кредитно-трансферной системе, после каждой темы приводятся контрольные тесты и ответы на них, что способствует адаптации студентов к тестовой форме проверки знаний, как на практических занятиях, так и при сдаче итогового контроля.

С целью создания необходимой теоретической базы для изучения таких важных и одновременно сложных биоорганических соединений, как гетерофункциональные соединения, гетероциклические соединения, липиды, углеводы, белки, нуклеиновые кислоты и др., в пособии вначале рассматриваются более простые классы органических соединений – альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты. Максимально акцентируется внимание на тех реакциях и химических свойствах соединений, которые имеют аналоги в организме человека.

Будем рады, если наш труд поможет в освоении курса, в самостоятельной работе, при подготовке к практическим занятиям, итоговому контролю, а также расширит диапазон знаний, которые будут необходимы для достижения поставленной цели – получения качественного высшего медицинского образования.

Коллектив авторов желает успехов в изучении биоорганической химии!

## Тема

### ***Классификация, номенклатура и изомерия биоорганических соединений. Природа химической связи***

**Актуальность темы.** Биоорганическая химия изучает вещества, принимающие участие в процессах жизнедеятельности в непосредственной взаимосвязи их биологическими функциями. Главная проблема для биологии и медицины – выяснение взаимосвязи структуры соединения с механизмом его биологического функционирования, т.е. взаимосвязь «структура–функция».

Вследствие уникальной способности атома углерода образовывать множество углерод-углеродных связей органических соединений насчитывается уже более 10 миллионов. Чтобы ориентироваться в этом многообразии веществ, необходимо знать их научную классификацию и номенклатуру. Понимание характера химической связи биоорганических соединений создает основу для усвоения химических свойств этих веществ, а значит и для прогнозирования их поведения в биохимических превращениях.

Данная тема является базовой при изучении, как курса биоорганической химии, так и биологической химии, фармакологии и других медико-биологических дисциплин, поскольку органические вещества представлены в живой природе, используются в качестве лекарственных средств.

**Общая цель:** усвоить основные принципы научной классификации и номенклатуры биоорганических соединений; уметь характеризовать тип химической связи в этих соединениях.

#### **Конкретные цели:**

1. Знать классификацию органических соединений по углеродному скелету и функциональным группам.
2. Усвоить принципы международной заместительной номенклатуры (ИЮПАК).
3. Уметь записывать структурные формулы биоорганических веществ по названию.
4. Изучить изомерию биоорганических веществ.
5. Объяснять механизм возникновения химических связей в биоорганических соединениях в зависимости от валентного состояния атома углерода.

#### **Теоретические вопросы**

1. Классификация органических соединений по характеру углеводородной цепи.
2. Классификация органических соединений по функциональным группам.
3. Номенклатура органических соединений:
  - а) тривиальная.

б) международная заместительная номенклатура ИЮПАК.

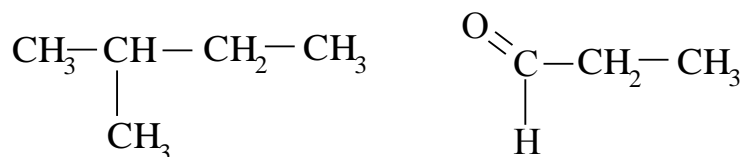
в) радикало-функциональная (рациональная).

4. Электронное строение атома углерода в органических соединениях. Природа химической связи в органических соединениях.

5. Изомерия в органических соединениях. Вклад Бутлерова А.М. в разработку основных положений изомерии.

1. По характеру углеводородной цепи множество органических соединений подразделяются на:

1. Ациклические соединения, имеющие незамкнутые цепи углеродных атомов:



2. Карбоциклические соединения, содержащие циклы, которые образованы только атомами углерода:



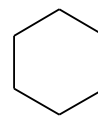
циклопропан



циклобутан

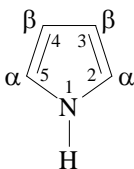


циклопентан

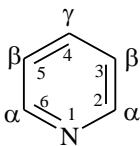


циклогексан

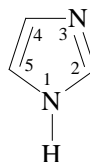
3. Гетероциклические соединения, содержащие циклы, в образовании которых кроме атомов углерода участвуют атомы других элементов (гетероатомы: N, O, S):



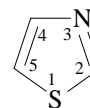
пиррол



пиридин



имидазол



тиазол

2. Внутри каждой группы существуют классы соединений, свойства которых обусловлены наличием определенных групп атомов, называемых функциональными группами. Функциональные группы, соответствующие им классы, их общие формулы представлены в таблице.

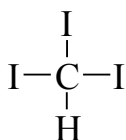
## Функциональные группы и соответствующие классы соединений

Функциональная группа	Название класса	Общая формула
-F, -Cl, -Br, -I (Hal) галогены	Галогенопроизводные	R-Hal
-OH гидроксильная	Спирты, фенолы	R-OH
-OR алкоксильная	Простые эфиры	R-OR
-SH тиольная	Тиолы (тиоспирты, меркаптаны)	R-SH
-SR алкилтиольная	Тиоэфиры (сульфиды)	R-SR
-SO <sub>3</sub> H сульфоновая	Сульфокислоты	R-SO <sub>3</sub> H
-NH <sub>2</sub> >NH амино >N –	Амины	R-NH <sub>2</sub> R <sub>2</sub> NH R <sub>3</sub> N
-NO <sub>2</sub> нитро	Нитросоединения	R-NO <sub>2</sub>
–C≡N циан ( нитрильная)	Нитрилы	R–C≡N
>C=O карбонильная (оксогруппа)	Альдегиды Кетоны	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{—C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{array} \\ \text{карбоксильная} \end{array}$	Карбоновые кислоты	$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{—C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OR} \end{array} \\ \text{алкоксикарбонильная} \end{array}$	Сложные эфиры	$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OR} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{—C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array} \\ \text{карбоксамидная} \end{array}$	Амиды	$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array}$

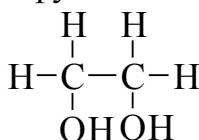
Соединения, представленные в таблице, содержат одну функциональную группу и являются монофункциональными.

Однако признаком функциональной активности является полифункциональность, т.е. наличие в одном и том же веществе нескольких одинаковых (гомополифункциональные) или нескольких различных (гетерополифункциональные) функциональных групп. Примеры:

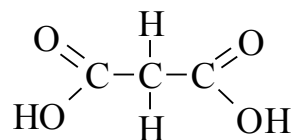
### Гомополифункциональные соединения



трийодметан  
(йодоформ;  
антисептик)

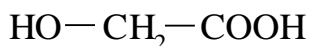


этиленгликоль

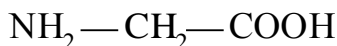


малоновая кислота  
(содержится в соке  
сахарной свеклы)

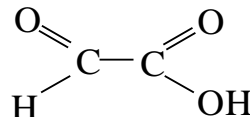
### Гетерополифункциональные соединения



гликолевая кислота  
(гидроксикислота)



глицин  
(аминокислота)



глиоксильная кислота  
(оксокислота)

Соединения каждого класса органических соединений можно расположить в гомологические ряды – группы родственных соединений, обладающих одинаковыми свойствами, в которых каждый последующий отличается от предыдущего на группу  $-\text{CH}_2-$  (гомологическая разность).

**3. Номенклатура** – система правил, позволяющая давать однозначное название каждому индивидуальному веществу. Существует несколько видов номенклатур: тривиальная номенклатура, заместительная номенклатура (жневская номенклатура, международная номенклатура ИЮПАК), радикало-функциональная (рациональная).

Тривиальные названия возникли исторически, случайны и не систематичны. Эти названия отражают источники выделения веществ (лимонная кислота, молочная кислота, муравьиная кислота и др.), способы получения (пировиноградная кислота получена пиролизом виноградной кислоты), область применения (аскорбиновая кислота – против «скорбути» – цинги) и т.д.

Наиболее информативной является современная научная номенклатура заместительная номенклатура ИЮПАК. При составлении названий по этой номенклатуре используются понятия радикал, родоначальная структура, характеристическая группа, заместитель.

Радикал – частица с неспаренными электронами, образующаяся при отнятии одного или нескольких атомов водорода от молекулы углеводорода. Чаще всего в названиях используются радикалы первых четырех представителей гомологического ряда предельных углеводородов:

$\text{CH}_3-$  метил;  $\text{C}_2\text{H}_5-$  этил;  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  н-пропил или перв.-пропил;

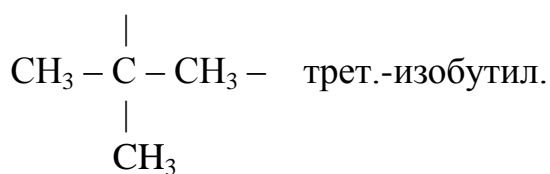
$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3-$  изопропил или втор.-пропил;

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  н-бутил или перв.-бутил;

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3-$  втор.-бутил;

$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-$  перв.-изобутил;





«Перв.» – первичный, свободная валентность расположена у первичного атома углерода, – атома, соединенного только с одним соседним углеродом.

«Втор.» – вторичный, свободная валентность расположена у вторичного атома углерода, – атома, связанного с двумя соседними углеродами.

«Трет.» – третичный, свободная валентность расположена у третичного атома углерода, – атома, соединенного с тремя соседними углеродами.

Родоначальная структура – это химическая структура, составляющая основу называемого соединения (главная углеводородная цепь или цикл).

Характеристическая группа – функциональная группа, связанная с родоначальной структурой или частично входящая в её состав.

Заместитель – любая характеристическая группа или радикал, присоединенный к родоначальной структуре.

Формирования названия органического соединения по заместительной номенклатуре осуществляют по следующим правилам:

1. Определяют старшую характеристическую группу, если она присутствует (см. таблицу). Эта группа отражается в названии окончанием.

2. Определяют родоначальную структуру. Это должна быть самая длинная углеводородная цепь, содержащая максимальное количество кратных связей, характеристических групп.

3. Нумеруют родоначальную цепь так, чтобы старшая характеристическая группа получила наименьший номер.

4. Называют младшие характеристические группы, неуглеродные характеристические группы, углеводородные радикалы приставками в алфавитном порядке, указав их местоположение соответствующими цифрами.

5. Называют родоначальную структуру названием предельного углеводорода с соответствующим количеством углеродных атомов и добавляют к названию окончание для старшей характеристической группы.

Степень насыщенности родоначальной структуры отражают суффиксами: насыщенный углеводородный скелет – ан; наличие двойной связи – ен; тройной связи – ин.

Цифры ставят перед приставками и после суффиксов или окончания. Если в соединении имеется несколько одинаковых заместителей или кратных связей, то перед соответствующим обозначением ставится умножающий префикс: ди, три, тетра, пента и т.д.



Некоторые неуглеродные характеристические группы, указываемые только  
в приставках

Группа	Приставка
-Br, -I, -F, -Cl	Бром, йод, фтор, хлор
-OR	Алкокси
-SR	Алкилтио
-NO <sub>2</sub>	Нитро

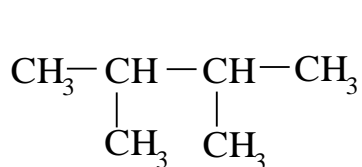
Порядок старшинства характеристических групп, указываемых и в приставке и  
окончании

Убывание старшинства (вниз)	Функциональная группа	Приставка	Окончание
	-(C)OOH <sup>1</sup>	—	овая кислота
	-COOH	Карбокси	карбоновая кислота
	-SO <sub>3</sub> H	Сульфо	сульфоновая кислота
	-(C)≡N	—	нитрил
	$-(C) \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{smallmatrix}$	Оксо	аль
	(C) = O	Оксо	он
	-OH	Гидрокси <sup>2</sup>	ол
	-SH	Меркапто	тиол
	-NH <sub>2</sub>	Амино	амин

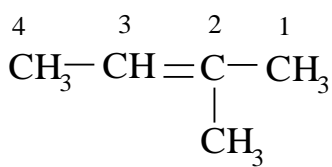
1 – атом углерода, заключенный в скобки, входит в состав углеродной цепи;  
2 – в русской литературе группа OH называется также оксигруппой.

Примеры названий:

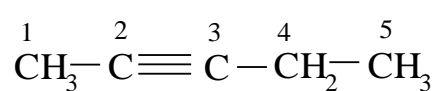
*Монофункциональные соединения:*



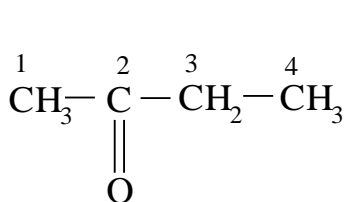
2,3-диметилбутан



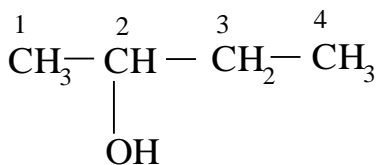
2-метилбутен-2



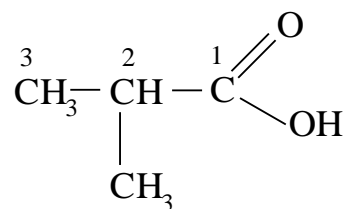
пентин-2



бутанон-2



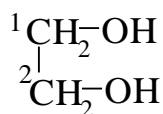
бутанол-2



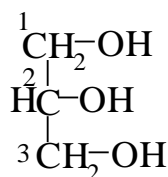
2-метилпропановая кислота

## Гомополифункциональные соединения

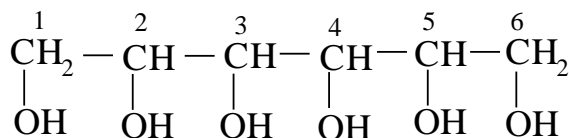
### Многоатомные спирты:



этиленгликоль  
этандиол-1,2

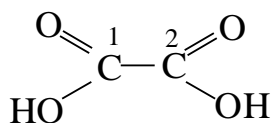


глицерин  
пропантриол-1,2,3 (входит в состав липидов)

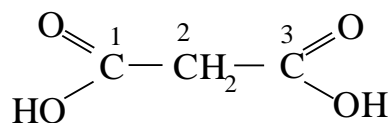


сорбит  
гексангексаол-1,2,3,4,5,6  
(заменитель сахара в диетотерапии сахарного диабета)

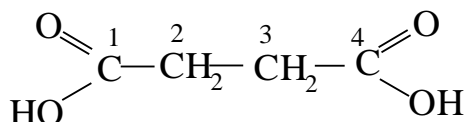
### Двухосновные карбоновые кислоты (дикарбоновые):



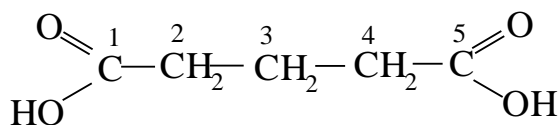
щавелевая кислота  
этандиовая кислота



малоновая кислота  
пропандиовая кислота



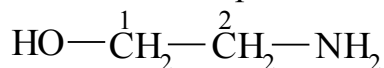
янтарная кислота  
бутандиовая кислота



глутаровая кислота  
пентандиовая кислота

## Гетерополифункциональные соединения

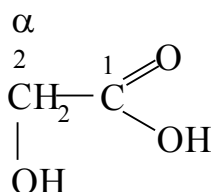
### Амиоспирты



этаноламин (коламин)

2-аминоэтанол-1

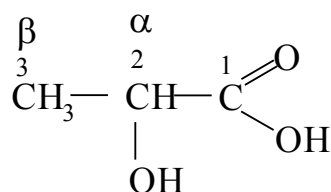
### Гидроксикислоты



гликолевая кислота

2-гидроксиэтановая кислота

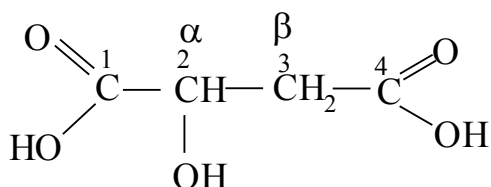
$\alpha$ -гидроксиуксусная кислота



молочная кислота

2-гидроксипропановая кислота

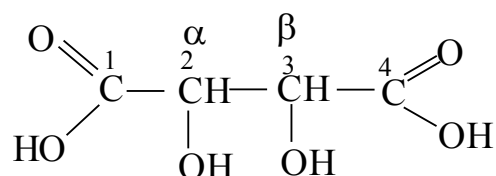
$\alpha$ -гидроксипропановая кислота



яблочная кислота

2-гидроксипентандиовая кислота

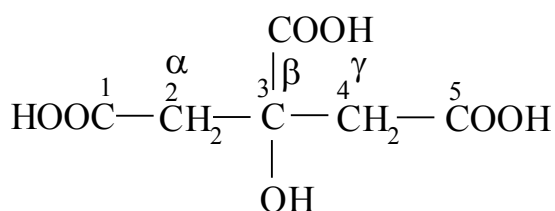
$\alpha$ -гидроксиянтарная кислота



винная кислота

2,3-дигидроксибутандиовая кислота

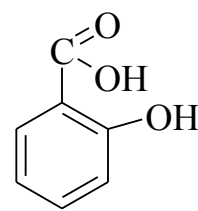
$\alpha, \beta$ -дигидроксиянтарная кислота



лимонная кислота

3-гидрокси-3-карбоксипентандиовая кислота

$\beta$ -гидрокси- $\beta$ -карбоксиглутаровая кислота

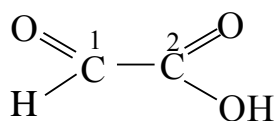


салициловая кислота

2-гидроксibenзойная кислота

o-гидроксibenзойная кислота

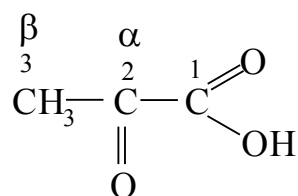
### Оксокислоты (альдегидо- и кетокислоты)



глиоксильная

(глиоксальная) кислота

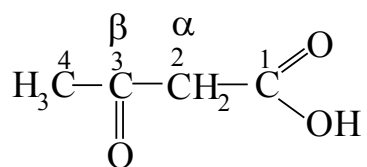
оксоэтановая кислота



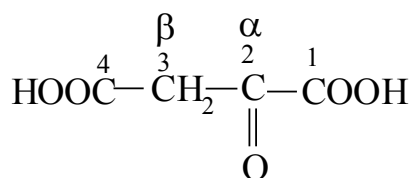
пировиноградная кислота

2-оксопропановая кислота

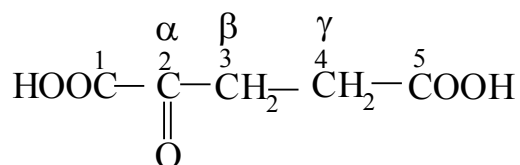
$\alpha$ -кетопропионовая кислота



ацетоуксусная кислота  
3-оксобутановая кислота  
β-кетомасляная кислота

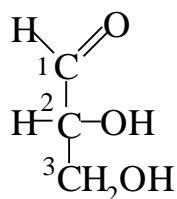


щавелевоуксусная кислота  
2-оксобутандиовая кислота  
α-кетоянтарная кислота

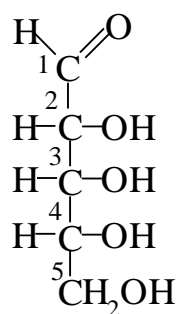


2-оксопентандиовая кислота  
α-кетоглутаровая кислота

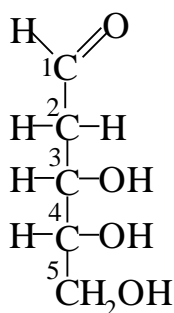
### Альдегидо- и кетонспирты



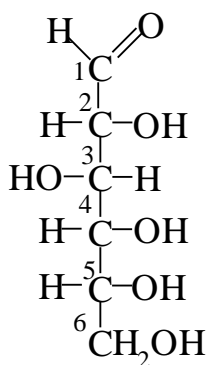
глицериновый альдегид  
2,3-дигидроксипропаналь



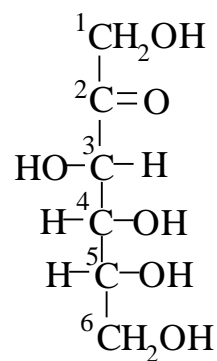
рибоза  
2,3,4,5-тетрагидрокси-  
пентаналь



дезоксирибоза  
3,4,5-тригидрокси-  
пентаналь

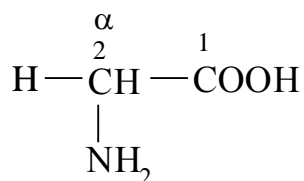


глюкоза  
2,3,4,5,6-пентагидрокси-  
гексаналь

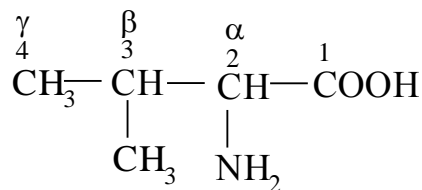


фруктоза  
1,3,4,5,6-пентагидрокси-  
гексанон-2

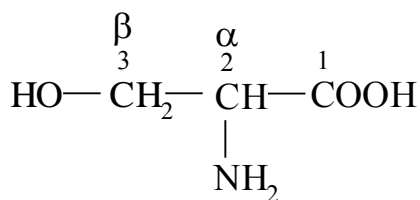
### Аминокислоты



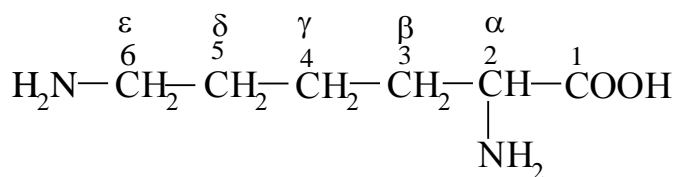
глицин (гликокол)  
2-аминоэтановая кислота  
 $\alpha$ -аминоуксусная кислота



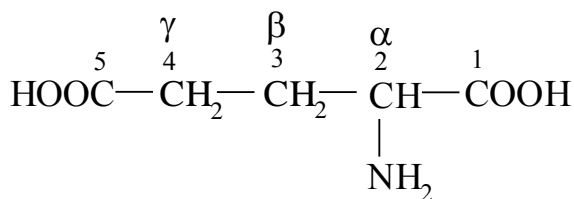
валин  
2-амино-3-метилбутановая кислота  
 $\alpha$ -амино- $\beta$ -метилмасляная кислота



серин  
2-амино-3-гидроксипропановая кислота  
 $\alpha$ -амино- $\beta$ -гидроксипропионовая кислота



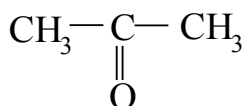
лизин  
2,6-диаминогексановая кислота  
 $\alpha, \epsilon$ -диаминокапроновая кислота



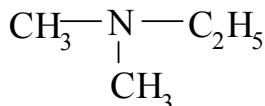
глутаминовая кислота  
2-аминопентандиовая кислота  
 $\alpha$ -аминоглутаровая кислота

Применение радикало-функциональной номенклатуры более ограничено. Она используется для названия простых моно- и бифункциональных соединений и некоторых классов природных веществ (см. гидроксикислоты, оксокислоты, аминокислоты).

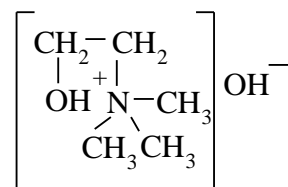
Если соединение имеет одну характеристическую группу, то его название строится из названий радикалов и характеристической группы или класса соединений:



диметилкетон (ацетон)



диметилэтиламин



холин  
триметилоксиэтиламмония гидроксид  
(входит в состав сложных липидов)

В более сложных веществах выбирают родоначальную цепь или цикл, расположение заместителей обозначают буквами греческого алфавита:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  и т.д.

Для дизамещенных бензола положения заместителей обозначается приставками: орто- (о-), мета- (м-), пара- (п-).

Свойства органических соединений во многом определяются электронным строением атома углерода и природой его химических связей. В возбужденном состоянии ( $1s^2 2s^1 2p^3$ ) атом углерода имеет четыре неспаренных электрона и, следовательно, может образовать четыре ковалентные связи. При этом все связи в структурах типа  $CX_4$  равноценны. Для объяснения этого явления Л. Полинг ввел понятие «гибридизация» – своеобразное взаимодействие близких по энергии орбиталей с образованием так называемых гибридных орбиталей с более низкой энергией.

Для атома углерода возможны три различных типа гибридизации.

1.  $sp^3$ -гибридизация, при которой взаимодействуют одна s- и три p-орбитали и образуются четыре энергетически равноценные гибридные орбитали, имеющие форму объемных восьмерок с неодинаковыми лопастями (рис. 1). Наибольшее удаление электронов соответствует направлению гибридных орбиталей к вершинам правильного тетраэдра под углом  $109^\circ 28'$ . Атомы углерода, не связанные с другими атомами кратными связями, находятся в  $sp^3$ -гибридном состоянии и орбитали имеют пространственную конфигурацию. Химические связи в этом случае образуются за счет осевого перекрывания гибридных орбиталей атома углерода с орбиталями соседних атомов. В результате образуются  $\sigma$ -связи, в которых максимальная электронная плотность находится между ядрами атомов на прямой, соединяющей их. Типичными соединениями, в которых атом углерода находится в  $sp^3$ -гибридном состоянии, являются насыщенные углеводороды.

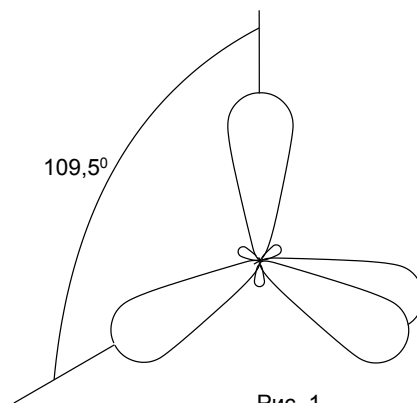


Рис. 1

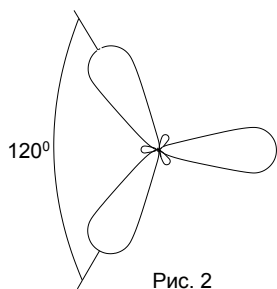


Рис. 2

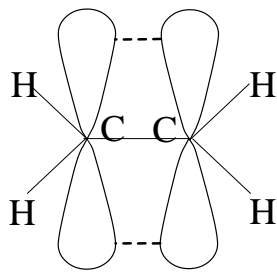


Рис. 3

2.  $sp^2$ -гибридизация, при которой взаимодействуют одна s- и две p-орбитали с образованием трех гибридных орбиталей, оси которых расположены в одной плоскости и направлены из центра треугольника к его вершинам под углом  $120^\circ$  (рис. 2). Направление негибридизированной p-орбитали перпендикулярно плоскости, в которой расположены гибридные орбитали. При образовании  $sp^2$ -гибридизации имеют место осевое перекрывание ковалентных связей между атомами углерода в состоянии гибридных орбиталей и боковое перекрывание негибридных p-орбиталей (рис. 3). В последнем случае образуется  $\pi$ -связь, электронное облако которой расположено выше и ниже плоскости  $\sigma$ -связей. Типичными соединениями, в которых атомы углерода находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, являются этилен и

его гомологи (алкены).

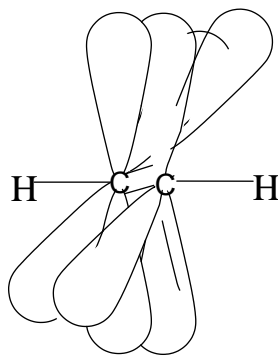


Рис. 4

3.  $sp$ -гибридизация, при которой взаимодействуют одна  $s$ - и одна  $p$ -орбиталь и образуются две гибридные орбитали. Они расположены линейно под углом  $180^\circ$ .

Две оставшиеся негибридные  $p$ -орбитали расположены во взаимно перпендикулярных плоскостях. При соединении двух атомов углерода в состоянии  $sp$ -гибридизации между ними образуется одна  $\sigma$ - и две  $\pi$ -связи (рис. 4).  $sp$ -гибридизация углеродных атомов реализуется в ацетилене и его гомологах (алкинах).

Основными величинами, характеризующими прочность связи, является ее энергия и длина. В общем случае связь тем прочнее, чем больше ее энергия и меньше длина. В таблице приведены значения энергии и длины некоторых связей.

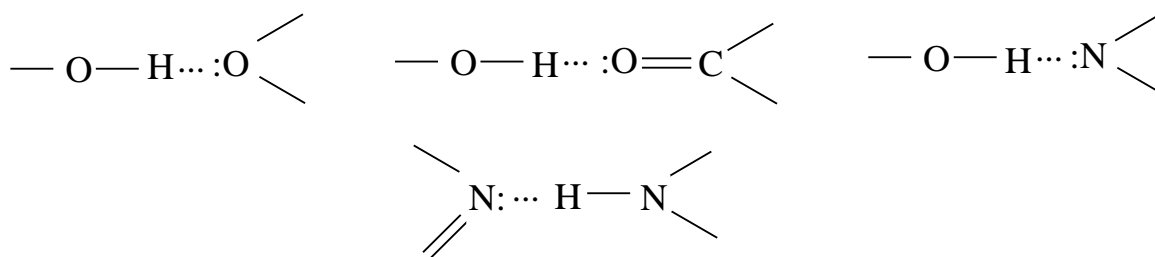
связь	$E$ , кДж/моль	$\Delta E$	$l$ , нм
$C - C$	346	274 190	0,154
$C = C$	620		0,133
$C \equiv C$	810		0,120
$C - H$	411		

Из сравнения величин энергии одинарной и кратных связей видно, что энергия  $\pi$ -связи меньше, чем энергия  $\sigma$ -связей, то есть  $\pi$ -связь менее прочная.

В зависимости от электроотрицательности атомов, образующих ковалентную связь, она может быть неполярной или полярной. Электроотрицательность – это способность атома смещать к себе общую пару электронов при образовании ковалентной связи с другими атомами.

Полярность связи возрастает с возрастанием разности электроотрицательности связанных атомов. Поляризуемость связи – мера смещения электронов связи под влиянием внешнего электрического поля, в том числе атакующей частицы. Поляризуемость характеризуется подвижностью электронов. Более подвижные электроны более удалены от ядра. Поляризуемость  $\pi$ -связи выше, чем  $\sigma$ -связи.

Большое значение для формирования структуры и свойств биоорганических соединений играет водородная связь. Это связь, возникающая между атомами водорода и другим сильно электроотрицательным атомом (N, O, F). Она может быть внутримолекулярной и межмолекулярной, обозначается тремя точками.

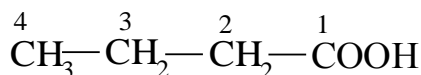


Энергия водородных связей небольшая (10 – 40 кДж/моль), поэтому эта связь мало прочна, однако, оказывает влияние на свойства соединений, в том числе и на физиологические.

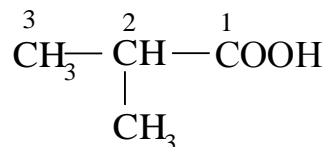
5. Крупнейшим событием в развитие органической химии было создание в 60-х годах XIX века великим русским ученым А. М. Бутлеровым теории химического строения органических соединений. Одним из положений этой теории является положение о том, что свойства веществ зависят не только от того, какие атомы и в каком количестве входят в состав его молекулы, но и от того в каком порядке они соединены между собой, т.е. от химического строения молекулы.

Это положение теории химического строения А. М. Бутлерова объясняло чрезвычайно широко распространенное среди органических веществ явление изомерии. Изомеры – вещества, имеющие одинаковый качественный и количественный состав, но отличающийся строением, а отсюда и свойствами.

Возможная изомерия углеродной цепи:

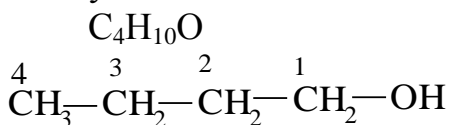


масляная кислота  
бутановая кислота

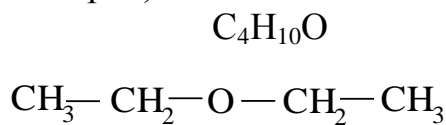


изомасляная кислота  
2-метилпропановая кислота

Существует межклассовая изомерия (метамерия):

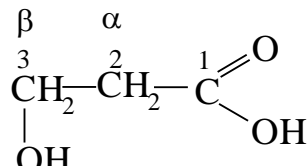
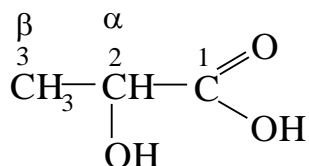


бутанол-1  
одноатомный спирт



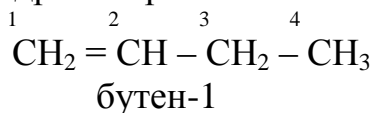
диэтиловый эфир  
простой эфир

В некоторых органических соединениях вещества отличаются расположением функциональных групп в цепи или в цикле (изомерия положения):

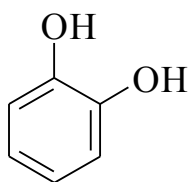
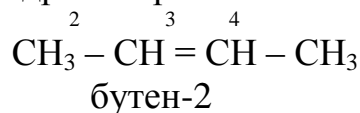




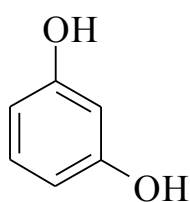
α-гидроксипропионовая кислота



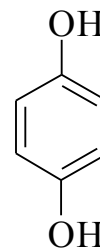
β-гидроксипропионовая кислота



пирокатехин  
1,2-дигидроксибензол  
о-дигидроксибензол

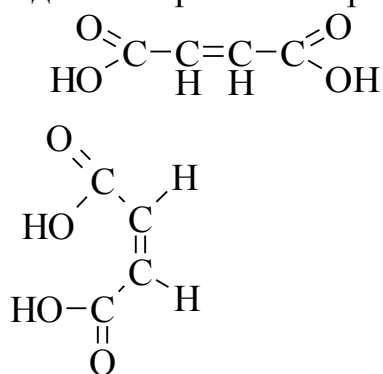


резорцин  
1,3-дигидроксибензол  
м-дигидроксибензол



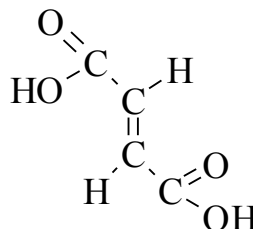
гидрохинон  
1,4-дигидроксибензол  
п-дигидроксибензол

В результате различного расположения отдельных частей молекулы в пространстве возникает пространственная изомерия (стереоизомерия). Одним из его видов является цис-транс-изомерия производных этилена. Цис-изомер – вещество, в молекуле которого заместители находятся по одну сторону от плоскости двойной связи. Транс-изомер – вещество, в молекуле которого заместители находятся по разные стороны от плоскости двойной связи.



цис-бутендиовая кислота  
малеиновая кислота

бутендиовая кислота



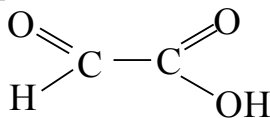
транс-бутендиовая кислота  
фумаровая кислота

Более стабильными являются транс-изомеры.

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

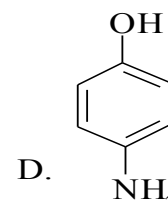
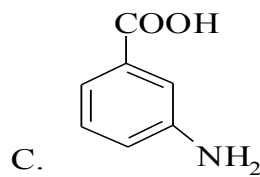
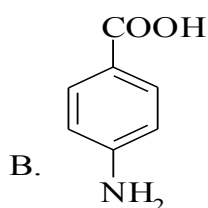
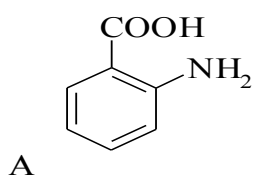
#### Задание № 1

1. Укажите правильное международное название вещества:



- A. Оксозтановая кислота
- B. Альдегидокислота
- C. Гидроксиэтановая кислота
- D. Глиоксиловая кислота.

2. Местноанестезирующее средство новокаин, анестезин и др. – производные п-аминобензойной кислоты. Укажите её структуру.



3. Укажите вещество, в молекуле которого имеются атомы углерода в sp-гибридном состоянии:

- A.  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
- B.  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$
- C.  $\text{CH}_3 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}_3$
- D.  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$

Эталонные ответы: 1 – A; 2 – B; 3 – C.

### Задание № 2

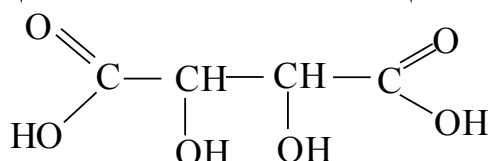
1. Укажите тип гибридизации атомов в молекуле пиррола.

- A. sp
- B.  $\text{sp}^2$
- C.  $\text{sp}^3$
- D.  $\text{sp}^d$

2. Какие из перечисленных соединений являются изомерами:

- A. Бутановая кислота и бутанол
- B. Диэтиловый эфир и диметиловый эфир
- C. Уксуснометиловый эфир и пропановая кислота
- D. Пропен и пропан.

3. Укажите правильное рациональное название вещества:

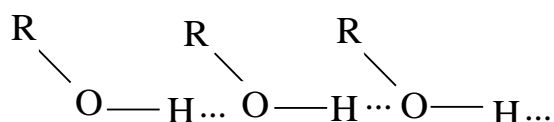


- A. 2, 3-Дигидроксипутандиовая кислота
- B. Винная кислота
- C. Дигидроксипутановая
- D.  $\alpha$ ,  $\beta$ -Дигидроксиянтарная кислота.

Эталонные ответы: 1 – B; 2 – C; 3 – D.

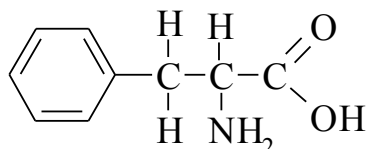
### Задание № 3

1. Какой тип химической связи в приведенном ниже веществе:



- A. Ковалентная неполярная
- B. Ковалентная полярная
- C. Водородная
- D. Ионная.

2. К какому классу соединений относится вещество:



- A. Ароматическая аминокислота
- B. Аминокислота
- C. Ароматический аминоспирт
- D. Аминоспирт.

3. Какой тип изомерии возможен для бутендиовой кислоты?

- A. Изомерия углеводородной цепи
- B. Цис-транс-изомерия
- C. Изомерия положения кратной связи
- D. Межклассовая изомерия.

Эталоны ответов: 1 – C; 2 – A; 3 – B.

## Тема

### ***Пространственное строение органических молекул. Взаимное влияние атомов***

**Актуальность темы.** Химическое поведение веществ, в том числе и в биохимических процессах, определяется их составом, электронным и пространственным строением. Поэтому изучение электронного, пространственного строения и функционального состава, взаимного влияния атомов в молекуле биологически активных веществ, во взаимосвязи с их реакционной способностью является основой в дальнейшем понимании и прогнозировании поведения молекул, как в норме, так и в патологии.

**Общие цели:** делать выводы и анализировать взаимосвязь между строением, конфигурацией и конформацией биоорганических соединений. Интерпретировать зависимость реакционной способности биоорганических

соединений от природы химической связи и взаимного влияния атомов в молекуле.

### Конкретные цели

1. Определять тип гибридизации атомов углерода в биоорганических соединениях, пространственное расположение связей, образуемых в атоме углерода в  $sp^3$ ,  $sp^2$  и  $sp$ -гибридных состояниях.

2. Знать пространственное расположение циклов, образованных атомами углерода  $sp^3$ -гибридизации.

3. Комментировать причины цис-транс-изомерии.

4. Уметь определять вид и знак электронных эффектов с целью дальнейшего прогнозирования реакционной способности органических соединений в биохимических превращениях.

### Теоретические вопросы

1.  $\sigma$ -Связь: электронное и пространственное строение молекул с  $sp^3$ -гибридизованными атомами углерода. Взаимное расположение заместителей в открытых цепях. Конформации.

2. Замкнутые циклы. «Банановые связи».

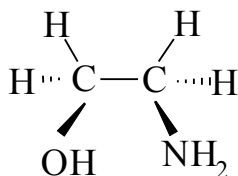
3.  $\pi$ -Связь, электронное строение и основные характеристики. Цис-транс-изомерия.

4. Сопряженные системы. Энергия сопряжения. Ароматичность.


5. Электронные эффекты заместителей в алифатических и ароматических соединениях.


1. Атом углерода, находящихся в состоянии  $sp^3$ -гибридизации, имеет тетраэдрическое строение и все его заместители расположены под углом  $109^\circ 28'$ , т.е. если соединение состоит из таких атомов, то молекула не лежит в одной плоскости, а является объемной и имеет определенную конфигурацию.  $sp^3$ -гибридизованные атомы углерода связаны  $\sigma$ -связью, обладающей симметрией. Вокруг этой связи возможно вращение. Поэтому заместители меняют свое положение относительно друг друга в пространстве, т.е. молекула находится в различных конформационных состояниях.

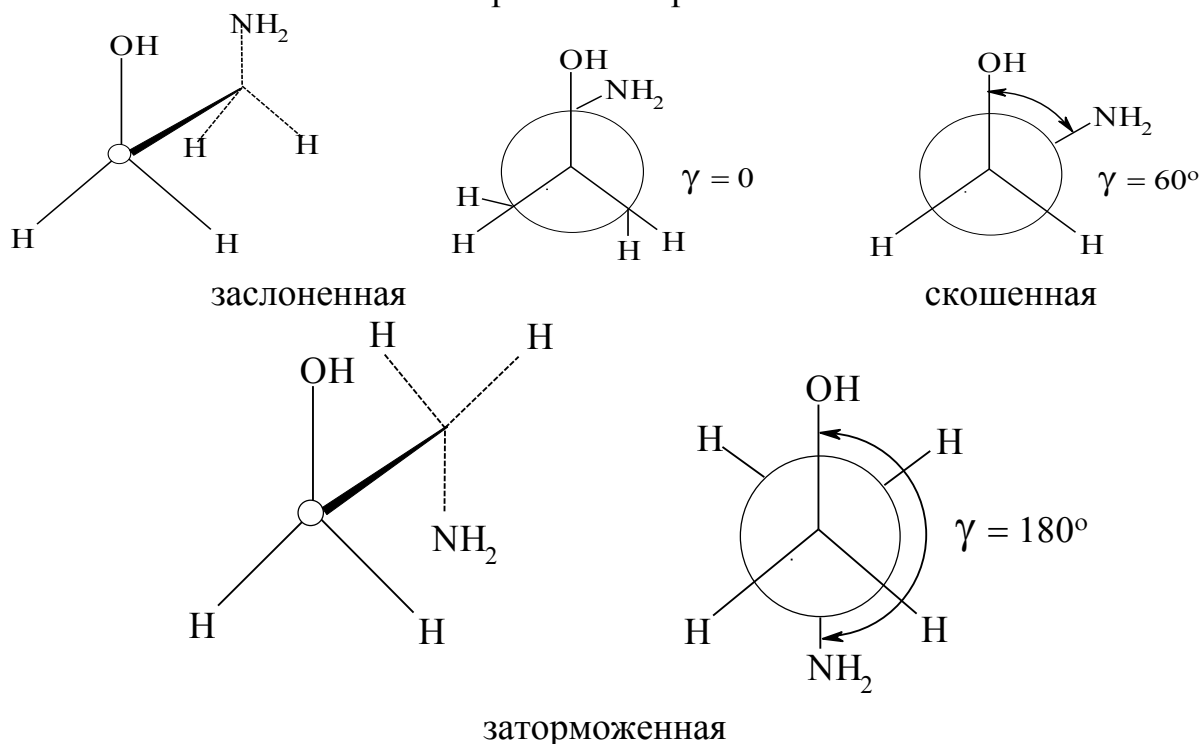
**Конформациями**, или поворотными изомерами, называют различные геометрические формы молекулы переходящие друг в друга путем вращения вокруг простых связей. Так, например, в состав кефалинов, содержащихся в большом количестве в головном мозгу, входит аминоспирт коламин (2-аминоэтанол), имеющий строение  $HO-CH_2-CH_2-NH_2$ . В составе молекулы два углеродных атома, находящихся в состоянии  $sp^3$ -гибридизации. Его конфигурацию можно изобразить так:



За счет свободного вращения вокруг  $\sigma$ -связи  $C_1-C_2$  возможны различные конформационные состояния коламина. Образующиеся конформеры (поворотные изомеры) принято изображать в виде проекций Ньюмена, которые получаются при рассмотрении соединения вдоль связи  $C_1-C_2$ . Ближайший к наблюдателю атом

$C_1$  и его связи обозначаются , а удаленный от наблюдателя атом углерода

$C_2$  и его связи . Взаимное расположение заместителей (в коламине группы  $-OH$  и  $-NH_2$ ) характеризуется углом поворота ( $\varphi$ ) относительно друг друга. В зависимости от этого угла возникают различные конформации. Их может быть бесчисленное множество. Рассмотрим некоторые из них:



Поворотные изомеры обладают определенной потенциальной энергией. Если расстояние между объемными заместителями мало, то степень взаимодействия между ними велика, а, следовательно, велика потенциальная энергия. Наименьшее расстояние между заместителями в пространстве наблюдается в заслоненной конформации ( $\varphi = 0$ ), значит она энергетически наименее выгодна. В заторможенной конформации заместители наиболее удалены друг от друга ( $\varphi = 180^\circ$ ), потенциальная энергия их взаимодействия мала, значит энергетически это самая выгодная конформация. Однако, разница энергий конформационных состояний молекул мала, поэтому переход из одной конформации в другую осуществляется легко и выделить их в качестве устойчивых изомеров нельзя.

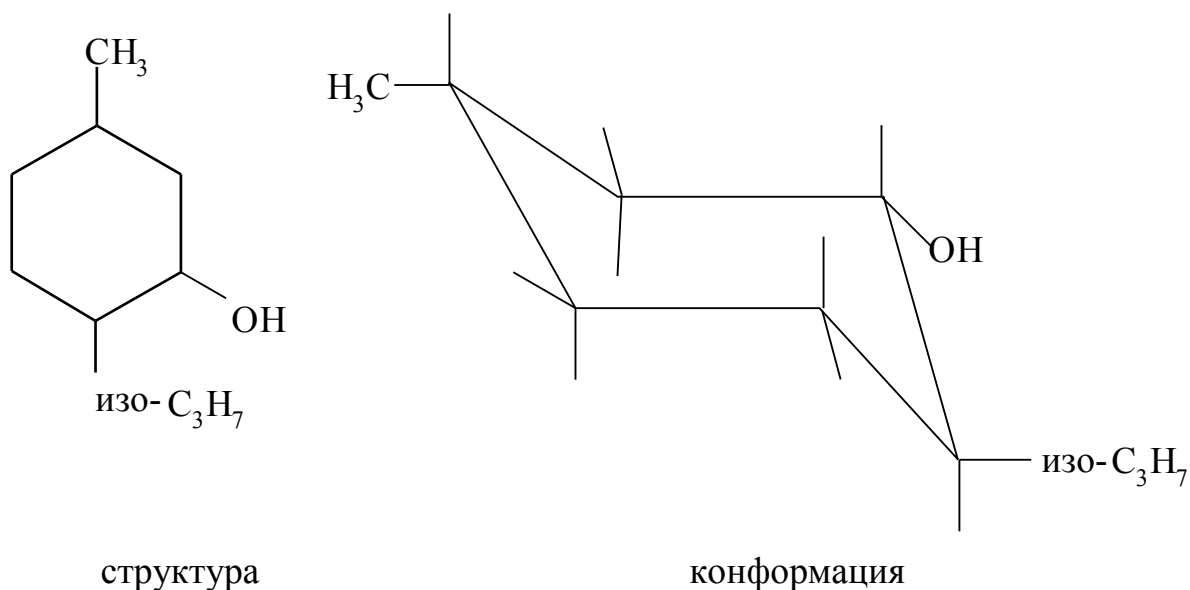
**2.** Для соединений, содержащих малые замкнутые циклы, образованные  $sp^3$ -гибридизованными атомами углерода, характерно образование т.н.

«банановых связей», механизм образования которых сходен с образованием  $\pi$ -связи. Поэтому, как мы убедимся позже, для них более характерны реакции замещения, а не присоединения, идущие с разрывом цикла. К малым циклам относятся циклопропан, циклобутан и циклопентан.

Шестичленные циклы, которые наиболее часто встречаются в структурах биологически активных веществ, существуют в конформации «кресла», которая лишена угловых напряжений. Так, например, в состав препарата «Валидол», применяемого как сосудорасширяющее средство, входит ментол, который является 5-метил-2-изопропилциклогексано-1-ол. В циклогексановом кольце ментола все шесть углеродных атомов находятся в  $sp^3$ -гибридизованном состоянии, а, следовательно, их химические связи не лежат в одной плоскости.

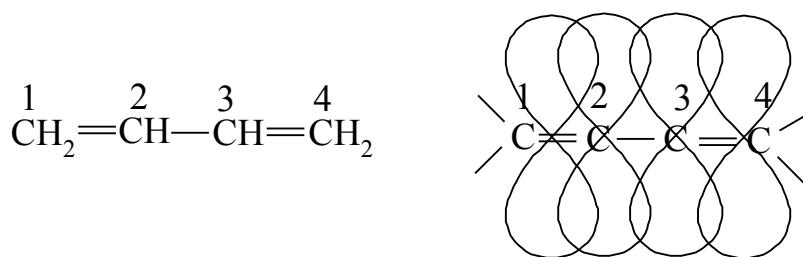
Если бы циклогексановое кольцо существовало в плоской форме, то угол между связями был бы  $120^\circ$ , т.е. в плоской молекуле возникло бы угловое напряжение. Кроме того, в плоском цикле все заместители находились бы в невыгодной заслоненной конформации, что в свою очередь, приводит к торсионному напряжению. Таким образом, из-за наличия двух видов напряжения циклогексановое кольцо должно быть непрочным, что не подтверждается практикой. На самом деле циклогексановое кольцо должно располагаться в пространстве, образуя различные конформации – «кресло», «ванна» («лодка»). Наиболее выгодной является конформация «кресла», т.к. в ней отсутствует угловое напряжение.

Каждый углеродный атом имеет два типа связи: аксиальные (а) – направленные параллельно оси симметрии и экваториальные (е) – направленные от кольца и периферии под углом  $109^\circ 28'$  к оси симметрии. Для графического изображения этих связей пользуются следующими приёмами: аксиальные связи располагают поперечно вверх и вниз параллельно оси, а экваториальные – в сторону от кольца параллельно через одну. Экваториальные связи более энергетически выгодны. Таким образом, структура ментола может быть отражена следующим образом:



3. Наличие кратной связи в молекулах содержащих  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода исключает возможность свободного вращения вокруг связи и поэтому в данном случае имеет место цис-транс-изомерия. Этот вид изомерии известен студентам из школьного курса органической химии.

4. Особый интерес и значение имеют *сопряженные* системы – это молекулы с чередующимися двойными и простыми связями. Сопряженные системы делятся на системы с открытой цепью сопряжения и системы с замкнутой цепью сопряжения. Простейшей алифатической системой с открытой цепью сопряженных систем является бутадиен-1,3:

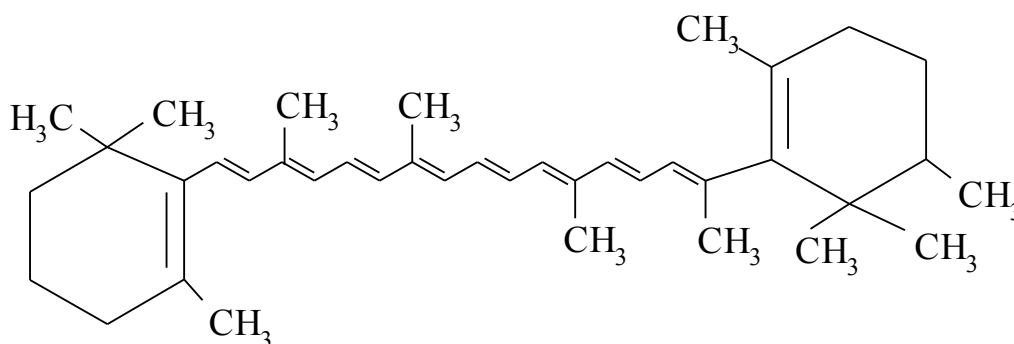


Негибридизованные p-орбитали перекрываются не только между 1 и 2, 3 и 4 атомами углерода, но и между 2 и 3, образуя общую систему. В результате этого происходит сопряжение двух локализованных двойных связей с образованием делокализованной четырехцентровой молекулярной орбитали. Этот вид сопряжения называют  **$\pi, \pi$ -сопряжением**, т. к. в сопряжение вступили орбитали  $\pi$ -связей.

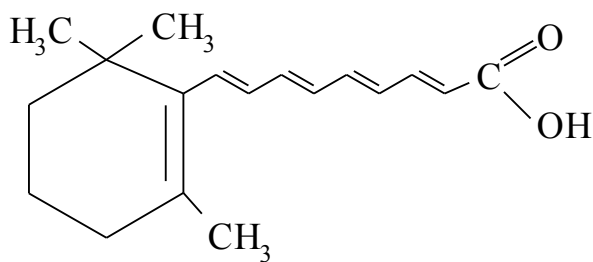
Другим видом сопряжения является  **$p, \pi$ -сопряжение**, при котором в сопряжении с орбиталями  $\pi$ -связь вступает p-орбиталь гетероатомов O, N, S и др., имеющих неподеленную пару электронов.

Сопряжение – энергетически выгодный процесс, так как в результате делокализации выделяется энергия, которую называют энергией сопряжения, что приводит к стабилизации молекулы. Необходимо обратить внимание на тот факт, что с увеличением длины сопряженной цепи возрастает делокализация  $\pi$ -электронов, увеличивается энергия сопряжения и термодинамическая стабильность соединения.

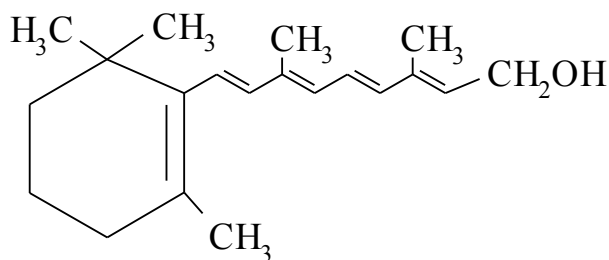
Этот факт можно рассматривать на примере  $\beta$ -каротина, ретиналя и ретинола.



$\beta$ -каротин



ретиаль

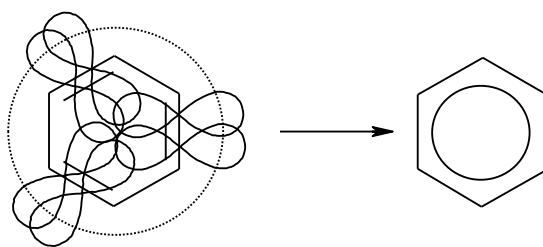


ретинол (витамин А)

Термодинамическая устойчивость рассмотренных соединений объясняется  $\pi, \pi$ -сопряжением кратных связей и возрастает в ряду ретинол  $\rightarrow$  ретиаль  $\rightarrow$   $\beta$ -каротин.

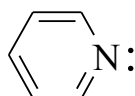
Системы с замкнутой цепью сопряжения за счет круговой делокализации  $\pi$ -электронов обладают более высокой термодинамической устойчивостью, чем сопряженные с открытой цепью. Такие системы называют ароматическими. Соединение обладает ароматичностью, если оно имеет плоский замкнутый цикл и единую  $\pi$ -электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащие  $4n+2\pi$ -электронов (правило Хюккеля), где  $n$  – ряд целых чисел 1, 2, 3 и т. д.

Простейшими представителями класса ароматических углеводородов (аренов) является бензол:



бензол

Бензол характеризуется высокой термодинамической устойчивостью. Понятие ароматичности применимо и для соединений с конденсированными бензольными кольцами (нафталин, антрацен, фенантрен). Замена в бензоле  $-\text{CH}=-$  на  $-\text{N}=-$  приводит к возникновению гетероциклической системы – молекулы пиридина:

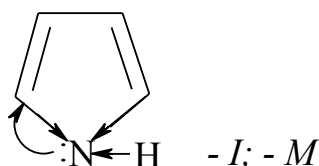


пиридин



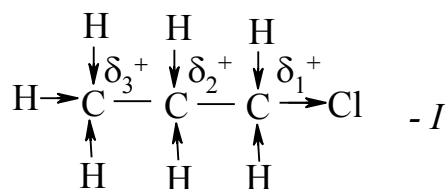
Используя критерии ароматичности убеждаемся, что пиридин – ароматическое соединение. Следует подчеркнуть, что орбиталь со свободной неподеленной парой электронов определяет свойства пиридина, как основания. Такое электронное состояние атома азота принято называть пиридиновым. Оно характерно для гетероциклических соединений, имеющих фрагмент  $\text{--N=}$  (пиридин, имидазол, пиримидин, пурин).

Пиридиновый азот смещает к себе единое  $\pi$ -электронное облако, в целом понижая электронную плотность ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым азотом называют  $\pi$ -недостаточными. При замене в бензоле фрагмента  $\text{--CH=CH--}$  на  $\text{>N--H}$  возникает пятичленный гетероцикл пиррол.



В этом случае азот, своей парой электронов вступает в сопряжение с  $\pi$ -электронами кратной связи. Азот в таком состоянии называют пиррольным. Шестиэлектронное  $\pi$ -облако принадлежит пятицентровой системе, поэтому пиррол является  $\pi$ -избыточной или суперароматической системой. Наличие такой системы существенно влияет на реакционную способность пиррола. В природных соединениях ароматический пиррольный цикл встречается в различных многоядерных системах, из которых важное значение имеет порфириновое ядро (гемоглобин, хлорофилл).

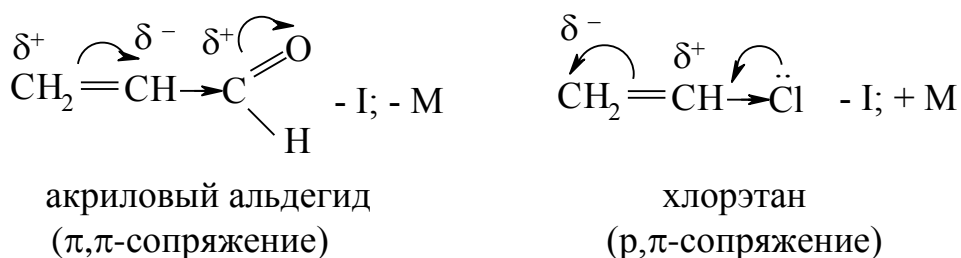
**5.** Реакционная способность и механизм химической реакции во многом определяет перераспределение электронной плотности в молекуле. Взаимное влияние атомов в органических молекулах передается двумя путями: индуктивным и мезомерным. Связь между атомами с различной электроотрицательностью поляризована. Эта поляризация распространяется по цепи  $\sigma$ -связей с постепенным затуханием и ведет к появлению частичных зарядов, обозначаемых  $\delta$ . Такое электронное смещение получило название *индуктивного* (I).



Заместитель, притягивающий к себе пару электронов связи, обладает отрицательным индуктивным эффектом ( $-I$ ). Только алкильные радикалы обладают положительным индуктивным эффектом ( $+I$ ), причем  $+I$  эффект возрастает с увеличением длины радикала. Таким образом, *индуктивный*

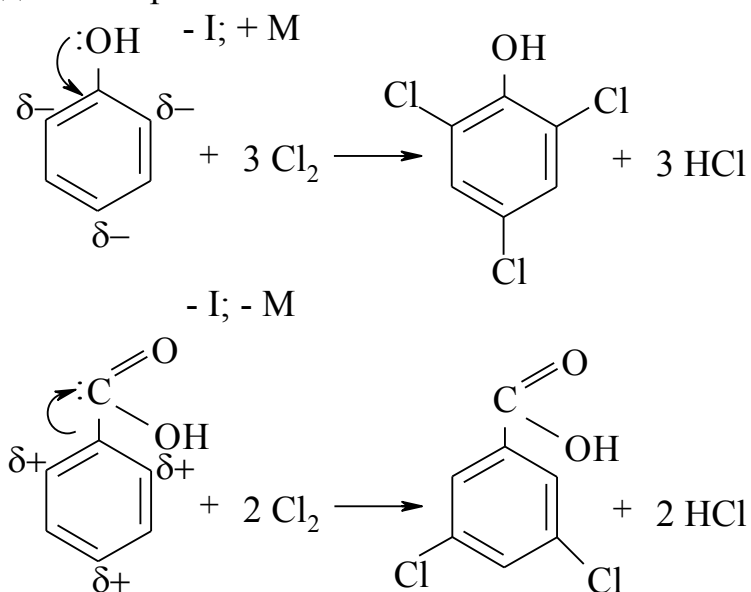
*эффект* – это перераспределение электронной плотности вдоль  $\sigma$ -связей в зависимости от электроотрицательности атомов, образующих эти связи.

Для проявления мезомерного эффекта нужны определенные условия. Мезомерный эффект иначе еще называют эффектом сопряжения. Это говорит о том, что передача взаимного влияния будет связана с наличием сопряженной системы, т.о. влияние заместителя, передаваемое по системе сопряженных связей с перераспределением электронной плотности, называется мезомерным эффектом (М-эффект). Заместители, оттягивающие электронную плотность из сопряженной системы, проявляет отрицательный мезомерный эффект (-М) (электроноакцепторные заместители). В нашем случае альдегидная группа проявляет -М-эффект.



При  $p, \pi$ -сопряжении, наоборот, заместитель подает  $p$ -электрон в сопряженную систему, в результате чего на нем возникает частичный положительный заряд. Поэтому, заместитель, отдающий свою электронную пару в общее сопряжение, проявляет положительный мезомерный эффект (+М). В нашем случае хлор проявляет +М эффект (электронодонорный заместитель). В отличие от индуктивного, мезомерный эффект передается через всю систему сопряженных  $\pi$  связей без затухания и оказывает большее влияние на свойства молекул.

Любой заместитель в бензольном кольце нарушает выравненность электронной плотности, свойственной бензолу. В зависимости от характера заместителя (электронодонорный или электроноакцепторный) электронная плотность в кольце повышается или понижается, главным образом в орто- и пара-положениях происходят электронные изменения и в заместителе:



Таким образом, перераспределение электронной плотности в молекуле является основой качественного прогнозирования реакционной способности в общем и дает представление о механизме процесса.

**Выполните задания и укажите верность их решения по эталонам ответов**

**Задание № 1**

1. Укажите вид и знак электронных эффектов атома хлора в молекуле хлоропрена (2-хлорбутадиен-1,3):

- A. -I,+M
- B. +I
- C. -M
- D. +M.

2. Какая конформация наиболее выгодна для циклогексана?

- A. «Лодка»
- B. Плоский шестичленный цикл
- C. «Кресло»
- D. Заторможенная.

3. Укажите вид и знак электронных эффектов функциональных групп в молекуле 4-гидроксипантаноной кислоты, возникающий при метаболизме аминокислот:

- A. COOH(-I) –OH(+I)
- B. COOH(-M, -I)
- C. OH(+I) COOH(-I)
- D. COOH(-I) –OH (-I).

Эталоны ответов: 1-A, 2-C, 3-D.

**Задание №2**

1. Конформации – это:

- A. Структурные изомеры
- B. Цис-транс-изомеры
- C. Поворотные изомеры
- D. Гомологи.

2. Энергия сопряжения это:

- A. Энергия, которая поглощается при образовании сопряжения
- B. Энергия, необходимая для разрушения сопряжения
- C. Энергия, которая выделяется при делокализации электронов
- D. Общая энергия сопряженной системы.

3. В каком порядке возрастает положительный индуктивный эффект радикалов?

- A.  $-\text{C}_3\text{H}_7 > -\text{C}_2\text{H}_5 > -\text{CH}_3$   
B.  $-\text{C}_3\text{H}_7 < -\text{C}_2\text{H}_5 < -\text{CH}_3$   
C.  $(-\text{CH}_3) = (-\text{C}_2\text{H}_5) = (-\text{C}_3\text{H}_7)$   
D. Не меняется.

Эталоны ответов: 1-С; 2-С; 3-А

### Задание № 3

1. Какой эффект проявляет метильная группа в толуоле (метилбензоле)?

- A. +I  
B. -I  
C. +M  
D. -M.

2. Наличие в молекуле сопряженной системы обуславливает ее статус:

- A. Термодинамическую неустойчивость  
B. Термодинамическую стабильность  
C. Не оказывает влияние  
D. Нет ответа.

4. На одной из стадий цикла Кребса образуется янтарная кислота. Какая ее конформация является наиболее выгодной и как она называется?

- A. Скошенная  
B. Заслоненная  
C. Заторможенная и скошенная  
D. Заторможенная.

Эталоны ответов: 1-А, 2-В, 3-Д.

## Тема

### ***Реакционная способность биоорганических соединений. Предельные, непредельные и ароматические углеводороды, спирты и фенолы, амины***

**Актуальность темы.** Превращения органических веществ составляют основу процессов жизнедеятельности. Их поведение в организме определяется их составом, строением и химическими свойствами. Поэтому знание химических свойств важнейших классов органических соединений является основой для понимания на молекулярном уровне химических процессов, которые происходят в живых организациях в процессе обмена веществ. Химическое поведение биополимеров, их метаболитов, биорегуляторов, а также лекарственных веществ определяется формой и пространственным строением углеродного скелета их молекул, строение химических связей и наличием функциональных групп.

Поэтому вопросов, рассматриваемых в данной теме, необходимо для успешного изучения биохимии, физиологии, фармакологии, гигиены.

**Общая цель:** сформировать умение прогнозировать химическое поведение биологически активных веществ в живых организмах в процессах обмена веществ на основе знания химических свойств важнейших классов органических соединений.

### **Конкретные цели**

1. Уметь использовать знания электронного строения химических связей и функциональных групп для объяснения химических свойств органических соединений.

2. Уметь характеризовать поведение органических соединений в реакциях

- радикального замещения;
- электрофильного присоединения;
- электрофильного замещения;
- нуклеофильного замещения;
- кисотно-основных реакций.

3. Уметь объяснить влияние заместителей на реакционную способность функциональных групп.

### **Теоретические вопросы**

1. Гомолитический и гетеролитический разрыв ковалентной связи. Свободные радикалы. Электрофильные и нуклеофильные реагенты.

2. Реакционная способность углеводов и углеводородных радикалов:

- реакции радикального замещения. Пероксидное окисление липидов;
- электрофильное присоединение к ненасыщенным соединениям, влияние электронных эффектов заместителей, кислотный катализ;
- электрофильное замещение в ароматических соединениях.

Ориентирующее действие заместителя в бензольном ядре и гетероатомов в гетероциклах.

3. Гидроксилсодержащие соединения – спирты и фенолы

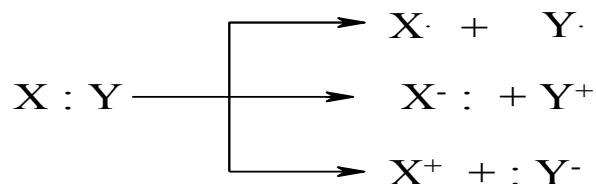
- кислотность;
- нуклеофильное замещение;
- окисление.

4. Амины:

- основность;
- алкилирование.

1. Реакционная способность органических соединений определяется их составом, а также электронной природой химических связей и пространственным расположением атомов в молекулах. Химическому взаимодействию между

молекулами должен предшествовать разрыв связей в каждой из них. Разрыв ковалентной связи между двумя атомами может происходить таким образом:



В первом случае каждый из атомов отделяется с одним электроном, вследствие чего образуются частицы, имеющие не спаренные электроны. Они называются свободными радикалами, а разрыв – гомолитическим расщеплением связи.

В других случаях один из атомов может удерживать при разрыве оба электрона, в результате чего образуются ионы. Такого рода разрыв называется гетеролитическим расщеплением связи. Свободные радикалы и ионы являются промежуточными частицами многих органических соединений.

Механизм разрыва связи зависит от ее полярности: чем более полярна связь, тем легче осуществляется гетеролитический разрыв. Существенно оказывают влияние также и условия процесса: реакции с участием свободных радикалов протекают, главным образом, в газовой фазе и в неполярных растворителях, а с участием ионов – в полярных растворителях.

Если при гетеролитическом разрыве связи атом углерода приобретает отрицательный заряд, частица называется карбанионом, а если положительный – карбокатионом.

Карбанионы легко взаимодействуют с электрофильными реагентами – частицами с дефицитом электронов, имеющими вакантные орбитали. Типичные примеры электрофилов –  $\text{H}^+$ ,  $\text{SO}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ . Карбокатионы способны реагировать с нуклеофильными реагентами – частицами, имеющими пару электронов, способную образовать связь. Иногда эти частицы имеют отрицательный заряд. Примеры нуклеофильных реагентов –  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NH}_3$ , амины.

В зависимости от типа образующихся промежуточных частиц различают радикальные, электрофильные и нуклеофильные реакции.

**2.** Связь  $\text{sp}^3$ -гибридизованных атомов углерода между собой и с атомами водорода зачастую малополярна (если рядом нет заместителя, сильно отличающегося по электроотрицательности от атома углерода) и достаточно прочна. Поэтому для ее гетеролитического расщепления необходимы специфические условия (катализаторы). В то же время эти связи легко подвергаются гомолитическому расщеплению. В этом случае происходят реакции радикального замещения атомов водорода другими атомами или группами атомов.

Радикальные реакции состоят из трех стадий – инициирование, рост и обрыв цепи.

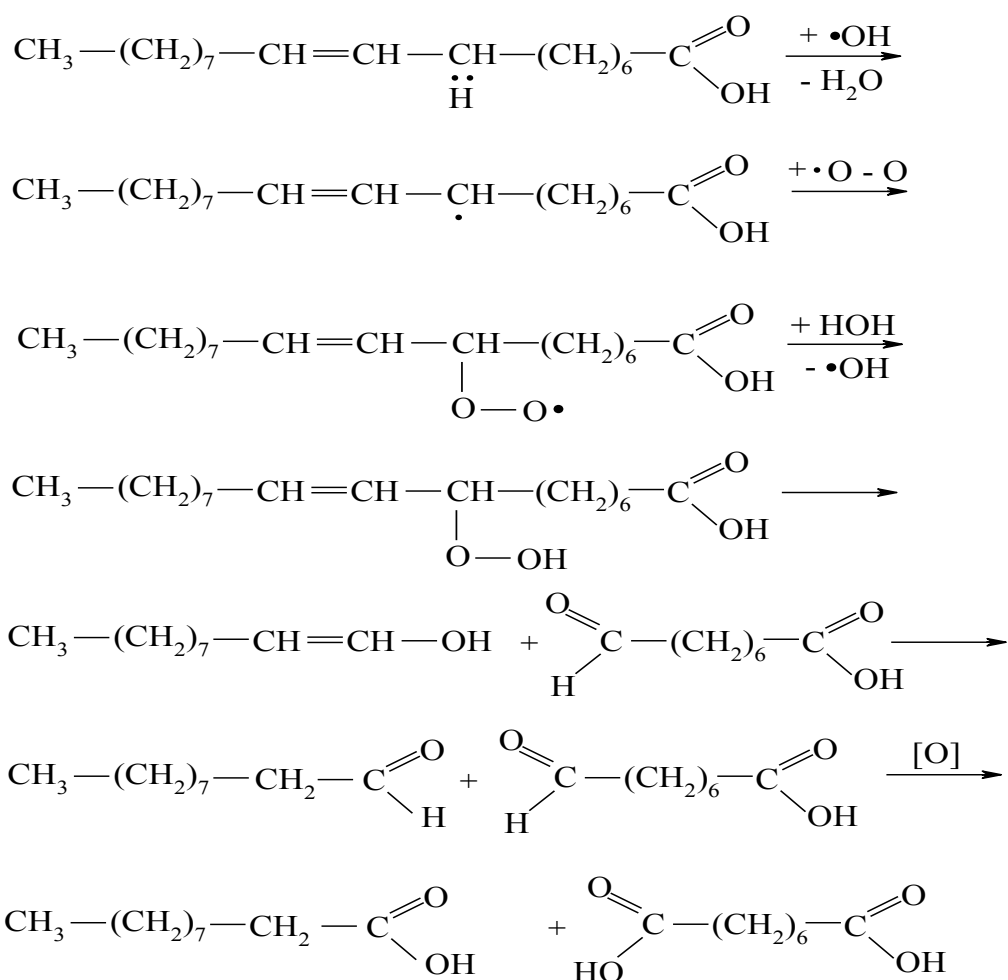
Свободные радикалы являются активными промежуточными частицами некоторых ферментативных процессов. Скорость радикальных реакций в норме регулируется наличием антиоксидантов, примером которых является витамин Е (токоферол). Она возрастает во время беременности, при росте злокачественных новообразований и, особенно при радиоактивном облучении (лучевая болезнь).

Примером радикальной реакции является пероксидное окисление липидов, при котором действию радикалов подвергаются ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав клеточных мембран. При радиоактивном облучении возможен распад на радикалы молекул воды:

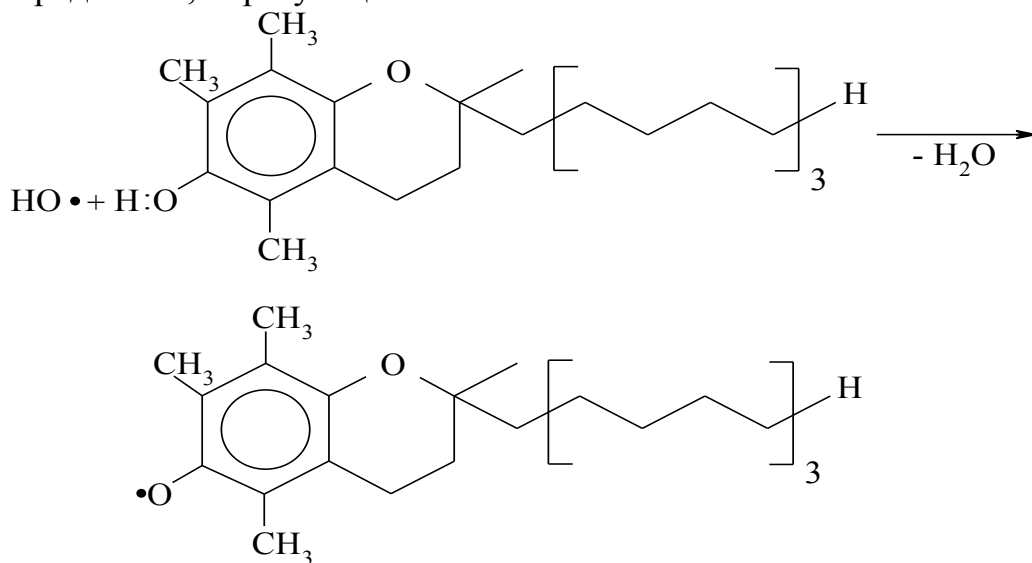


Гидроксильные радикалы атакуют молекулу непредельной кислоты по метиленовой группе, соседней с двойной связью, поскольку при этом образуется радикал, стабилизированный за счет участия неспаренного электрона в сопряжении с электронами  $\pi$ -связи.

Далее органический радикал взаимодействует с бирадикальной молекулой кислорода с образованием нестабильных гидропероксидов, которые распадаются с образованием альдегидов, которые окисляются в кислоты – конечные продукты реакции. Следствием пероксидного окисления является разрушение клеточных мембран.

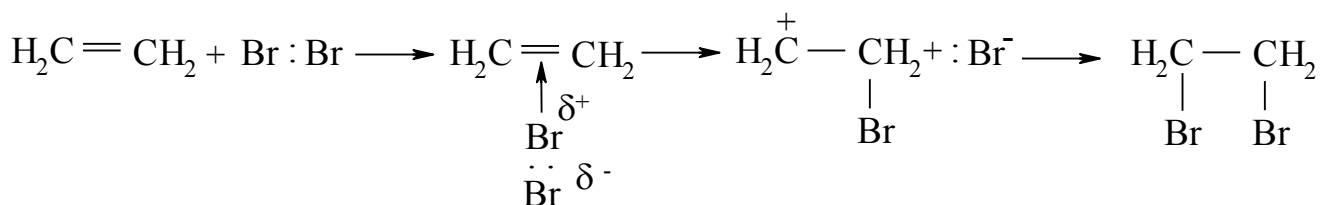


Ингибирующее действие витамина Е обусловлено его способностью связывать радикалы, образующиеся в клетках:

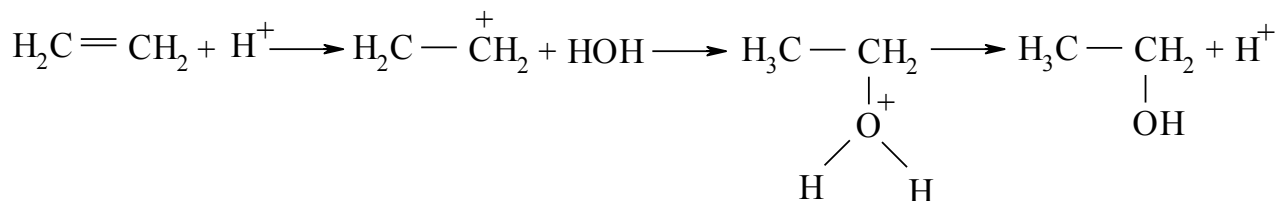


В образовавшемся феноксидном радикале неспаренный электрон находится в сопряжении с  $\pi$ -электронным облаком ароматического кольца, что приводит к его относительной стабильности.

Для непредельных углеводородов, содержащих атомы углерода в состоянии  $sp^2$ - или  $sp$ -гибридизации, типичны реакции идущие с разрывом  $\pi$ -связи, т.е. реакции присоединения. Эти реакции могут проходить как по радикальному, так и по ионному механизму. В последнем случае происходит электрофильное присоединение. Например:



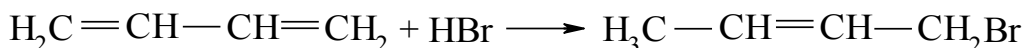
В результате первичного взаимодействия между бромом и электронами двойной связи молекула брома поляризуется с образованием нестойкого  $\pi$ -комплекса. Переходящего в карбкатион, в котором бром связан с углеродом  $\sigma$ -связью. Процесс заканчивается атакой анионом  $\text{Br}^-$ , приводящей к образованию конечного продукта реакции. Часто реакции электрофильного присоединения катализируются кислотами. В этих случаях образование карбкатионов происходит за счет присоединения протона. Это происходит, в частности, при гидратации алкенов в присутствии серной кислоты:



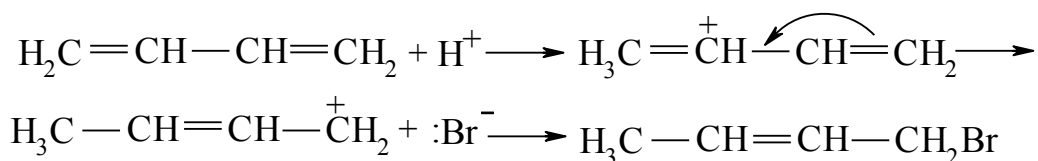


К образовавшемуся карбокатиону присоединяется молекула воды за счет спаренных электронов атома кислорода. Образуется неустойчивое алкильное производное оксония, стабилизирующееся с выделением протона.

Следствием наличия в сопряженных системах общего для всей системы  $\pi$ -электронного облака является их способность вступать в реакции в виде целого блока. Например, бутадиен-1,3 вступает в реакции 1,4-присоединения, т.е. присоединение происходит к концевым атомам сопряженной системы:



Реакция происходит по механизму электрофильного присоединения:

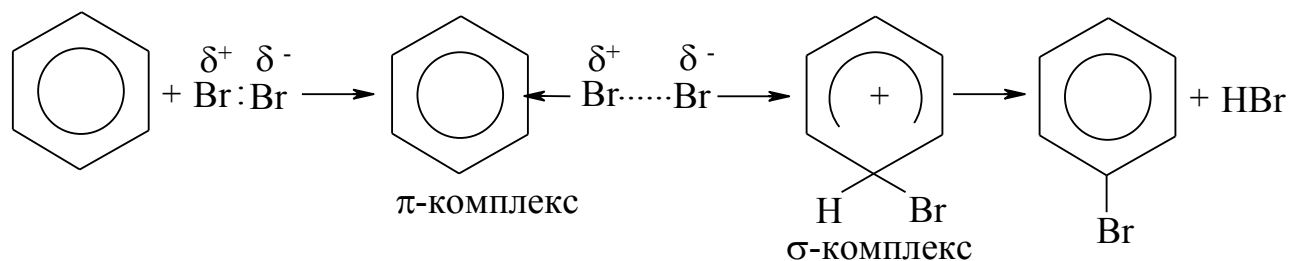


Для ароматических соединений, содержащих замкнутую сопряженную систему и обладающих вследствие этого значительной прочностью, характерны реакции электрофильного замещения. Наличие повышенной электронной плотности по обе стороны кольца защищает его от атаки нуклеофильными реагентами и наоборот облегчает возможность атаки катионами и другими электрофильными частицами.

Реакции электрофильного замещения в ароматических соединениях происходят в две стадии. На первой из них происходит нарушение ароматичности и переход одного из атомов углерода ароматического ядра в состоянии  $sp^3$ -гибридизации. Вторая стадия состоит в отделении протона и восстановлении энергетически выгодной ароматической структуры.

В качестве примера рассмотрим механизм процессов галогенирования и нитрования бензола.

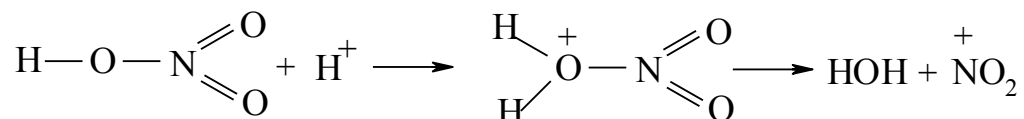
Взаимодействие бензола с галогенами происходит в присутствии катализаторов –  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  (так называемых кислот Льюиса). Они вызывают поляризацию молекулы галогена, после чего она атакует  $\pi$ -электроны бензольного кольца:



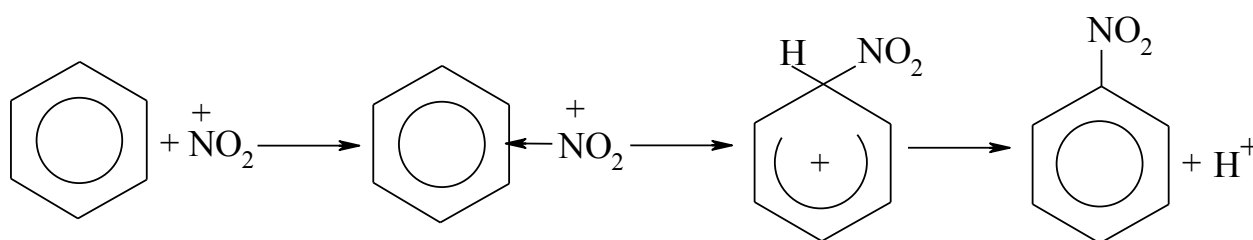
Вначале образуется  $\pi$ -комплекс, который медленно переходит в  $\sigma$ -комплекс, в котором бром образует ковалентную связь с одним из атомов углерода за счет двух из шести электронов ароматического кольца.  $\sigma$ -комплекс

является менее выгодной структурой из-за нарушения ароматичности, которая восстанавливается путем выделения протона.

Нитрование бензола проводится смесью азотной и серной кислот. Серная кислота катализирует реакцию, протонируя азотную кислоту, которая потом расщепляется с образованием иона нитрония –  $\text{NO}_2^+$ :

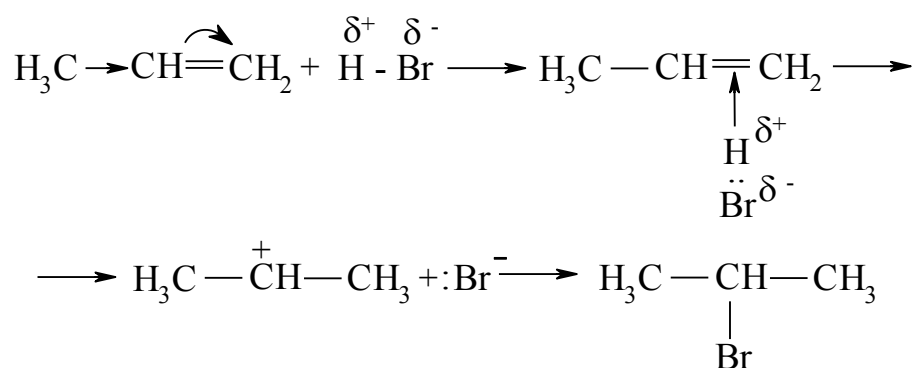


Катион нитрония ( $\text{NO}_2^+$ ) атакует ароматическое ядро, образуя нитропроизводное (в данном случае нитробензол):

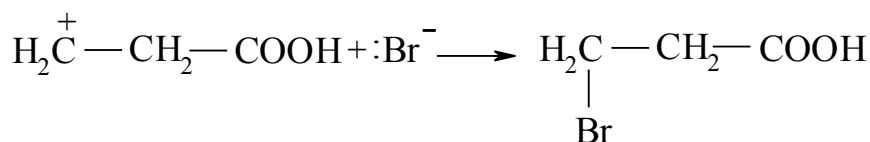
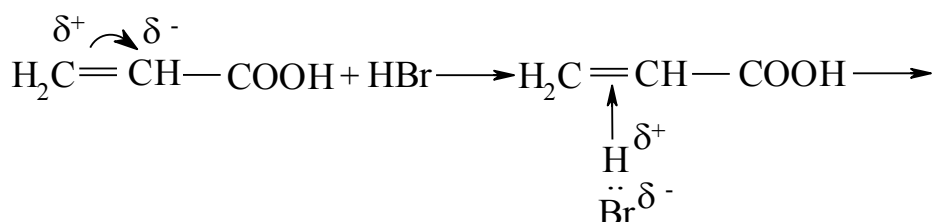


Рассмотренные реакции характерны не только для углеводородов, но и для углеводородных радикалов различных классов органических соединений. При этом на реакционную способность и направленность процессов существенно влияют электронные эффекты заместителей. Заместители с положительными электронными эффектами, повышающие электронную плотность в радикале, облегчают протекание электрофильных реакций.

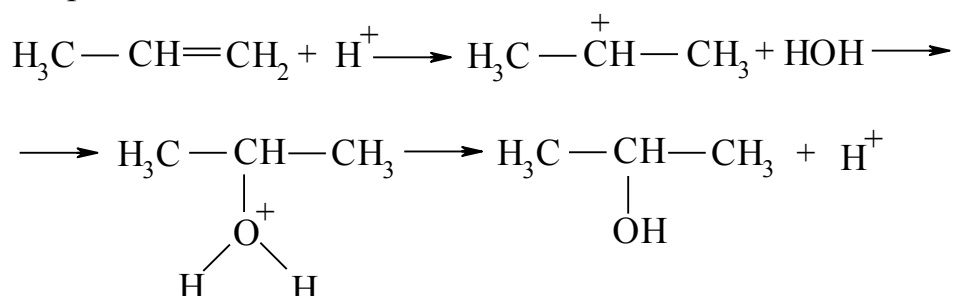
В молекуле пропилена наличие +I-эффекта метильной группы приводит к появлению на атомах углерода частичных зарядов. Электрофильная частица атакует атом углерода с частичным отрицательным зарядом:



В пропеновой кислоте вследствие -I и -M эффектов карбонильной группы электронная плотность в радикале понижена, поэтому реакции присоединения проходят труднее, чем в этилене. В соответствии с распределением электронной плотности в радикале электрофильный реагент взаимодействует со вторым атомом углерода:

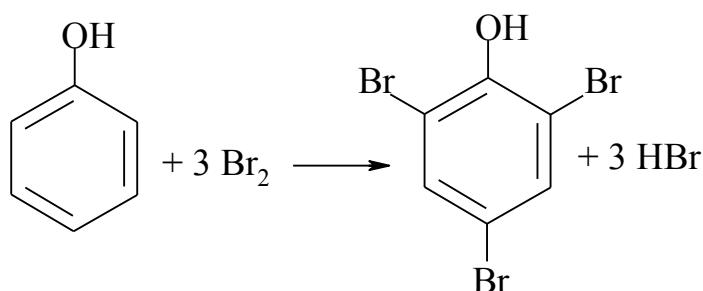


Образование карбокатионов может происходить при присоединении протона по месту разрыва  $\pi$ -связи. Поэтому катализаторами реакций электрофильного присоединения часто являются кислоты. Примером таких реакций является гидратация непредельных соединений:

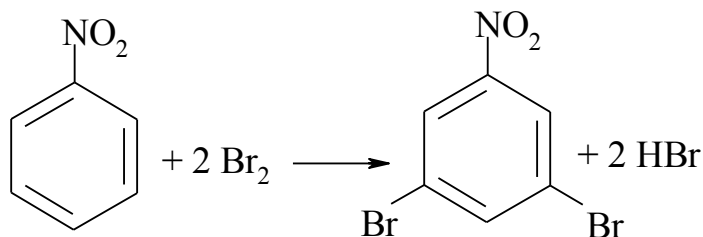


К образовавшемуся карбокатиону присоединяется молекула воды за счет спаренных электронов атома кислорода. Образуется неустойчивое производное оксония, стабилизирующееся с выделением протона. Продуктами реакции являются спирты.

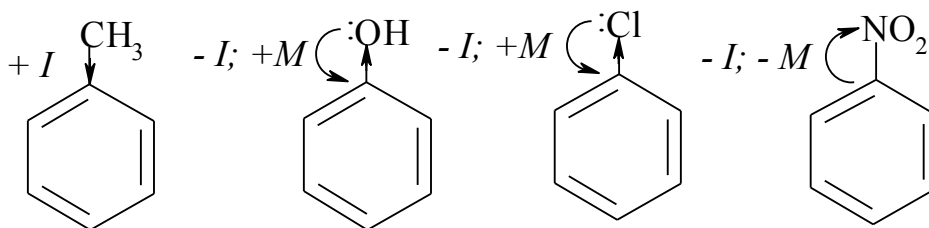
Электронные эффекты заместителей определяют направление реакций электрофильного замещения в ароматическом ядре. При изучении этих реакций было замечено, что, если в ядре уже есть какой-либо заместитель, то последующие заместители направляются в определенное положение в зависимости от характера первого. Такие группы как  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , алкильные радикалы, галогены ориентируют последующие заместители преимущественно в орто- и пара-положения. Они являются заместителями первого рода:



Заместители второго рода:  $-\text{NO}_2$ ,  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{COOH}$  ориентируют последующие заместители преимущественно в мета-положение:



Причем бромирование фенола происходит легче, а нитробензола – труднее, чем бензола. Для выяснения причин различного направляющего действия заместителей рассмотрим их электронные эффекты.



Углеводородные радикалы за счет  $+I$ -эффекта повышают электронную плотность в орто- и пара- положениях. Как указывалось при рассмотрении механизма реакции, вначале происходит присоединение электроположительной частицы, которая будет направляться к атомам, имеющим повышенную электронную плотность.

У гидроксильной группы преобладает мезомерный эффект, поскольку валентные электроны углерода и кислорода находятся на  $2p$ -орбиталях, между которыми происходит эффективное перекрывание. В этом случае электронная плотность в кольце увеличивается, и оно активируется в орто- и пара-положениях.

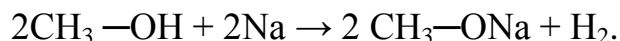
У хлора преобладает индуктивный эффект, т.к. его валентные электроны расположены на более рыхлой  $3p$ -орбитали и ее перекрывание с  $2p$ -орбиталью углерода менее эффективно. Поэтому хлор дезактивирует бензольное кольцо, хотя и является орто-пара-ориентантом за счет определенного сопряжения электронов углерода и хлора.

Нитрогруппа имеет  $-I$  и  $-M$  эффекты, поэтому дезактивирует кольцо преимущественно в орто- пара – положениях. Поскольку атака электрофильной частицы происходит по месту с повышенной электронной плотностью, в этом случае при реакциях электрофильного замещения будут образовываться, в основном, мета-изомеры.

**3.** Атом кислорода гидроксильной группы является наиболее электроотрицательным в молекулах спиртов. Это обуславливает смещение электронов ковалентных связей к атому кислорода и поляризацию этих связей:  $H_3C \rightarrow O \leftarrow H$ .

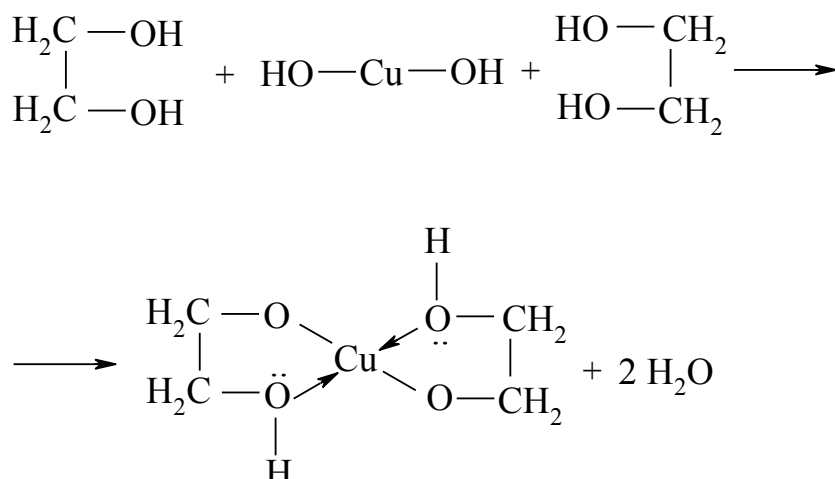
Полярность  $O-H$  связи в гидроксильной группе спирта обуславливает ее способность к гетеролитическому разрыву с отделением протона, т.е. проявление

кислотных свойств. Это имеет место при взаимодействии с активными металлами; при этом образуются твердые, растворяющиеся в спирте вещества – алкоголяты с ионной связью кислород – металл:



Положительный индуктивный эффект углеводородного радикала уменьшает полярность О–Н связи и ослабляет кислотные свойства спиртов. Поэтому спирты являются более слабыми кислотами, чем вода (рКа воды 15,7, метанола – 16, этанола – 18). По этой же причине кислотность уменьшается с увеличением числа атомов углерода в радикале.

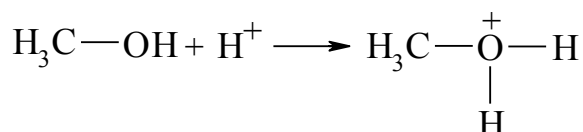
Кислотность многоатомных спиртов больше, чем одноатомных, благодаря -I эффекту гидроксильных групп. (рК этиленгликоля 15,18). Особенно легко атомы водорода гидроксильных групп многоатомных спиртов замещаются некоторыми тяжелыми металлами вследствие образования внутрикомплексных соединений – хелатов:



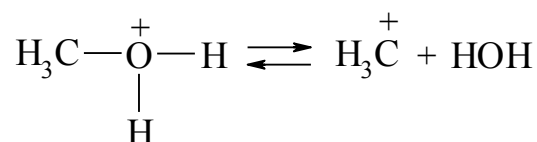
Хелаты имеют яркую окраску, и их образование используется для качественного определения многоатомных спиртов.

Полярность С–О связи в молекулах спиртов обуславливает их способность вступать в реакции нуклеофильного замещения, в которых гидроксильная группа замещается другой нуклеофильной частицей.

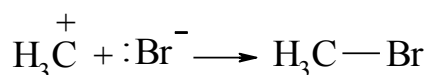
Многие реакции нуклеофильного замещения спиртов катализируются кислотами. В этом случае, на первой стадии происходит присоединение протона за счет неподеленной пары электронов кислородного атома:



Образовавшееся производное оксония находится в равновесии с карбокатионом:



Этот карбкатион стабилизируется за счет взаимодействия с нуклеофильной частицей. Так, при взаимодействии спиртов с галогеноводородами карбкатион взаимодействует с анионом галогена:



Введение атома галогена в молекулу углеводорода сопровождается появлением высокой биологической активности у продукта галогенирования. Для галогеналканов характерна высокая наркотическая активность, поэтому некоторые из них применяются как средства для анестезии. Атом галогена в боковой цепи галогенов бензена придаёт соединению слезоточивое действие, так бензилйодид  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{I}$  является «полицейским газом».

Йодоформ  $\text{CHI}_3$  – антисептик, входит в состав мазей, присыпок, применяется в стоматологии.

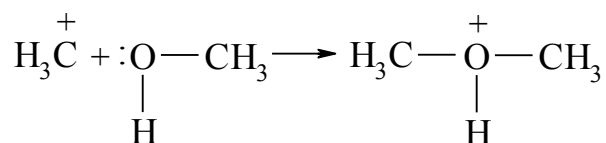
Хлорэтил  $\text{C}_2\text{H}_5-\text{Cl}$  – применяется местно, кипит при температуре  $12^\circ\text{C}$ - $14^\circ\text{C}$ , испаряется с поверхности кожи, обезболивает.

Хлороформ  $\text{CHCl}_3$  – средство для ингаляционного наркоза.

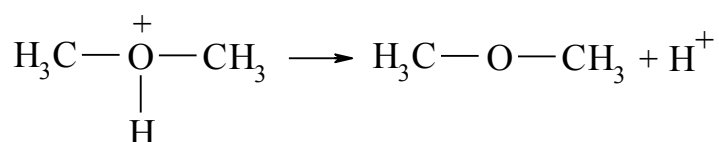
Фторотан  $\text{CF}_3-\text{CHClBr}$ . Представляет собой средство для комбинированного ингаляционного наркоза.

Трихлорэтилен  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$  – применяется для кратковременного наркоза.

При образовании простых эфиров в присутствии серной кислоты карбкатион присоединяется к атому кислорода другой молекулы спирта, образуя двузамещенное производное оксония:

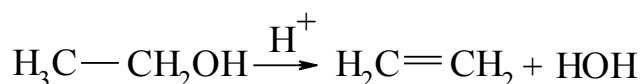


которое, теряя протон, превращается в простой эфир:

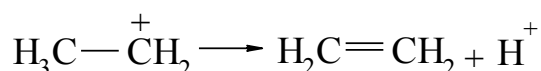


У спиртов реакции нуклеофильного замещения конкурируют с реакциями элиминирования (отщепления). Так, при нагревании спиртов с

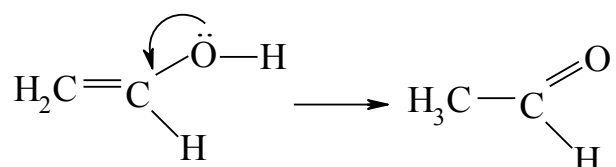
концентрированной серной кислотой происходит дегидратация, и образуются непредельные углеводороды:



Основное отличие реакций образования простых эфиров и непредельных углеводородов состоит в том, что в последнем случае берется большее количество кислоты, достаточное для протонирования всех молекул спирта. В этом случае карбокатионы не могут присоединяться к молекулам спирта, а стабилизируются, выделяя протон:

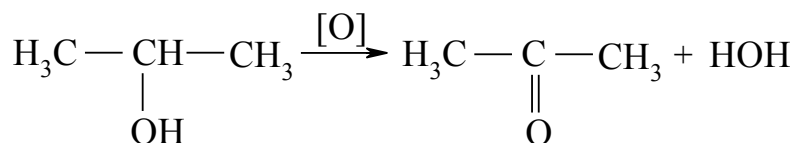
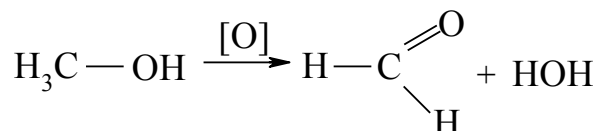


Спирты, содержащие гидроксил у  $\text{sp}^2$ -гибридного атома углерода, очень неустойчивы и превращаются в карбонильные соединения:

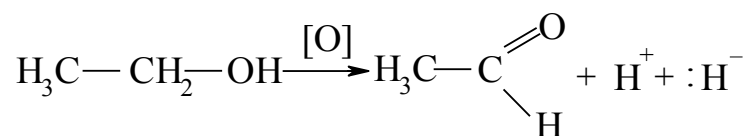


Это объясняется сопряжением спаренных электронов атомов кислорода с электронами  $\pi$ -связи в радикале, вследствие чего гидроксильная группа проявляет +М-эффект. Дефицит электронной плотности на атоме кислорода возрастает, что ведет к усилению поляризации О-Н связи, увеличению подвижности водорода гидроксильной группы. Он легко отделяется в виде протона и за счет электронов  $\pi$ -связи присоединяется к атому углерода, имеющему частично отрицательный заряд.

При окислении спиртов образуются различные продукты в зависимости от строения спирта. Первичные спирты окисляются до альдегидов, вторичные до кетонов:

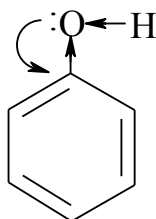


При биологическом дегидрировании кислородсодержащие соединения могут отдавать либо два протона и два электрона, либо протон и гидрид-ион:

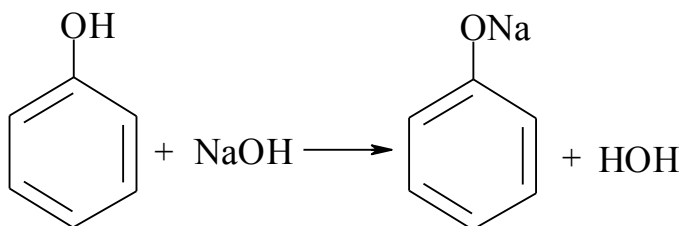


Этот процесс идет с участием кофермента НАД<sup>+</sup>, который является акцептором гидрид-ионов.

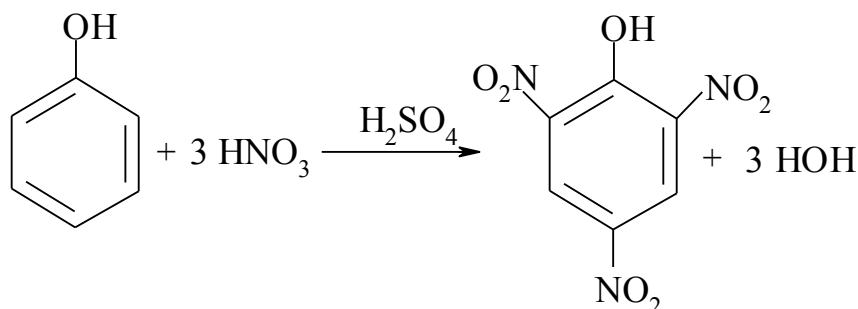
Фенолы являются более сильными кислотами, чем спирты; рК фенола 10,0 – на 6 единиц меньше, чем рК алифатических спиртов. Это объясняется смещением спаренных электронов атома кислорода к ароматическому ядру (+М-эффект), что приводит к возрастанию поляризации О-Н связи и облегчению ее гетеролитического разрыва:



В отличие от спиртов фенолы легко взаимодействуют со щелочами, образуя соли – феноляты:



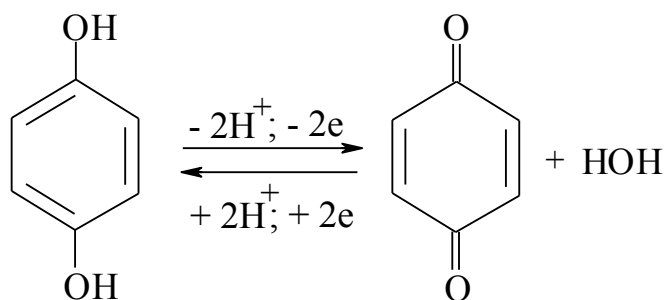
Повышая электронную плотность в бензольном, кольце, гидроксильная группа облегчает реакции электрофильного замещения и является орто-, пара-ориентантом.



Следствием участия атома кислорода гидроксильной группы в образовании замкнутой сопряженной системы, является усиление связи этого атома с атомом углерода ароматического ядра. Поэтому гидроксильная группа фенолов устойчива к реакциям нуклеофильного замещения. Непосредственно превратить фенолы в соответствующие галогенопроизводные углеводородов невозможно.

Гидроксильная группа фенолов может быть окислена до карбонила. Важное биологическое значение имеют взаимопревращение гидрохинона и хинона:

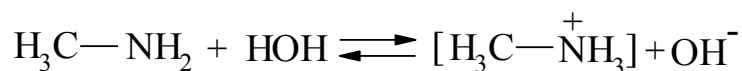




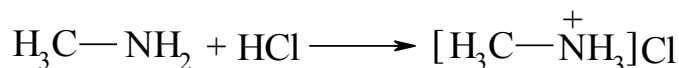
Хиноны имеют сопряженную систему, состоящую из двух  $\pi$ -связей в цикле и еще двух – в карбонильных группах. Приведенные выше превращения не связаны с разрывом сопряженной системы, поэтому они не требуют значительных затрат энергии и проходят достаточно легко.

Хиноидная группировка входит в состав коферментов Q (убихинонов). В организме убихиноны легко и обратимо восстанавливаются в соответствующие гидрохиноны, что обуславливает их участие в дыхательной цепи митохондрий.

**4.** Химические свойства азотсодержащих соединений во многом определяются наличием в атоме азота не поделенной электронной пары, за счет которой возможно образование донорно-акцепторной связи. Так, при растворении алифатических аминов в воде происходит присоединение протона, а гидроксильные ионы обуславливают щелочную реакцию раствора:

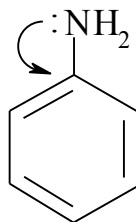


При взаимодействии аминов с кислотами образуются соли:

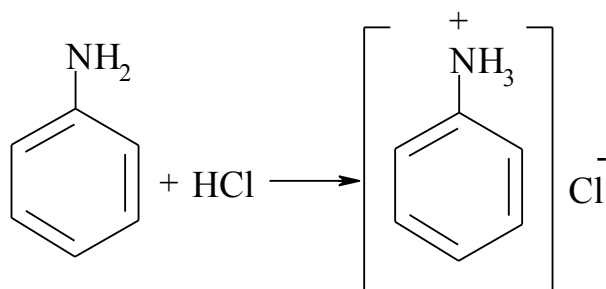


Вследствие +I-эффекта углеводородных радикалов амины являются более сильными основаниями, чем аммиак.

Основные свойства ароматических аминов выражены гораздо слабее, чем у алифатических. Это обусловлено сопряжением не поделенной электронной пары атома азота с  $\pi$ -электронной системой ароматического ядра (+M эффект).

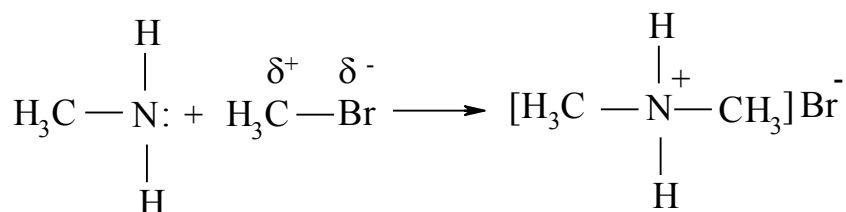


Вследствие этого электронная плотность на атоме азота понижается и его способность присоединять протон ослабляется. Ароматические амины в водном растворе не изменяют окраску индикаторов, не образуют солей со слабыми кислотами. При взаимодействии с сильными кислотами образуются соли:

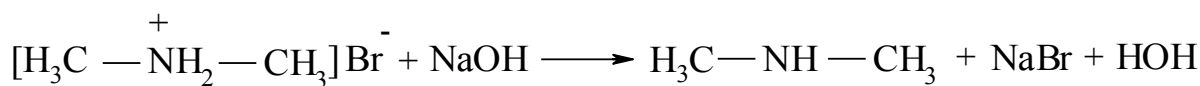


Электроноакцепторные заместители уменьшают основность ароматических аминов, а электронодонорные – увеличивают ее.

За счет не оделенной пары электронов азота возможно не только присоединение протона, но и взаимодействие с соединениями, содержащими атом углерода с частично положительным зарядом. При реакциях с алкилгалогенидами происходит алкилирование аминов:



Образуется соль, из которой щелочи вытесняют свободный амин:

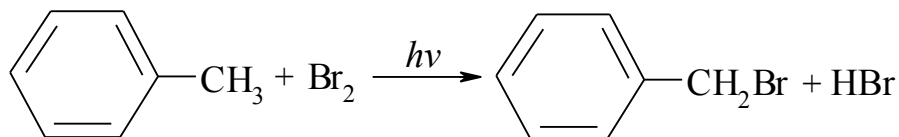


Таким образом, из первичного амина можно получить вторичный, а затем и третичный амин.

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

#### Задание № 1

1. К какому типу относится реакция:



- А. Радикального замещения
- В. Электрофильного присоединения
- С. Электрофильного замещения.

2. Метильная группа в молекуле толуола проявляет свойства:

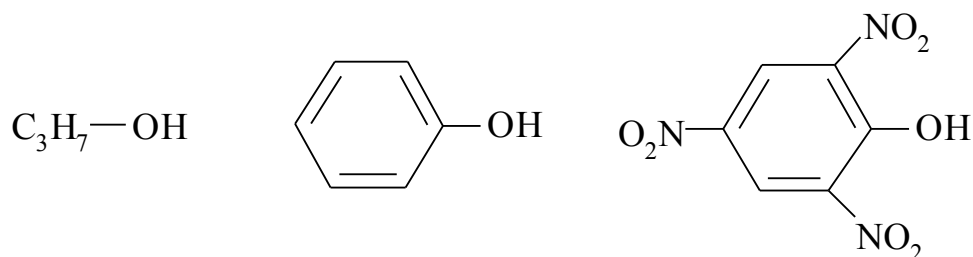
- А. Предельных углеводородов
- В. Непредельных углеводородов

- С. Ароматических углеводородов.  
 3. Для бензола характерны реакции:  
 А. Радикального замещения  
 В. Электрофильного присоединения  
 С. Электрофильного замещения.

Эталоны ответов: 1-А, 2-А, 3-С.

### Задание № 2

1. Как изменяются кислотные свойства в ряду соединений:



- А. Уменьшаются  
 В. Увеличиваются  
 С. Не изменяются.
2. Кислотные свойства фенолов в сравнении со спиртами:
- А. Уменьшаются  
 В. Увеличиваются  
 С. Не изменяются.
3. Нитрогруппа ( $-\text{NO}_2$ ; электроноакцепторный заместитель):
- А. Усиливает кислотные свойства  
 В. Ослабляет кислотные свойства  
 С. Не влияет.

Эталоны ответов: 1-В, 2-В, 3-А.

## Тема

### *Строение и свойства альдегидов и кетонов*

**Актуальность темы.** Материал данной темы является основой для понимания на молекулярном уровне химических процессов, происходящих в живых организмах в процессе обмена веществ. Оксопроизводные соединения принимают участие в ряде реакций в биологических системах. Так, альдольная конденсация удлиняет углеродную цепь, дает возможность образованию иминов, имеет место в реакциях переаминирования, а реакция образования полуацеталей и ацеталей лежит в основе существования углеводов.

**Общие цели:** изучить общую характеристику альдегидов и кетонов. Рассмотреть химические свойства оксосоединений: реакции нуклеофильного присоединения, окисления и восстановления.

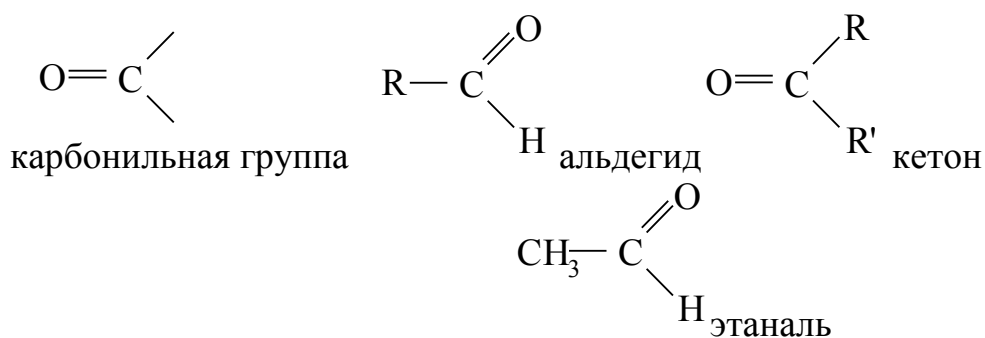
### Конкретные цели

1. Уметь использовать взаимосвязь электронного и пространственного строения функциональных групп оксосоединений и их химических свойств;
2. Уметь описать механизм реакции нуклеофильного присоединения ( $A_N$ ) в оксосоединениях.

### Теоретические вопросы

1. Общая характеристика альдегидов и кетонов.
2. Строение карбонильной группы.
3. Химические свойства альдегидов и кетонов:
  - а) реакции нуклеофильного присоединения ( $A_N$ );
  - б) реакции восстановления и окисления.
4. Качественные реакции для определения альдегидной группы.
5. Медико-биологическое и фармацевтическое значение альдегидов и кетонов.

1. Соединения, содержащие карбонильную группу (оксогруппа или карбонил), называются оксосоединениями. Они представлены альдегидами и кетонами. Название альдегидов по международной номенклатуре образуется путём добавления окончания «аль» к названию соответствующего углеводорода, причём эта группа определяет начало нумерации. Например, этаналь.

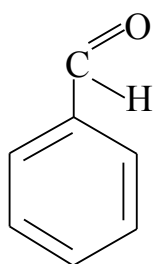


Тривиальные названия альдегидов имеют в корневой основе название карбоновой кислоты с прибавлением слова «альдегид» (см. табл.). Например, метаналь – называют муравьиным альдегидом или формальдегидом.

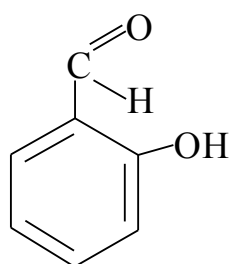
Название кетонов по международной номенклатуре образуется путём добавления к углероду окончание «-он», положение которого указано цифрой, причём нумерацию начинают с ближайшего к ней конца цепи. Кетоны имеют также тривиальные названия, например, дифенилкетон (бензофенон).

Наименование и сокращенные структурные формулы распространённых альдегидов

Название альдегида	Сокращённая структурная формула
Алифатические альдегиды	
метаналь (формальдегид, муравьиный альдегид)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$
этаналь (ацетальдегид, уксусный альдегид)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$
пропаналь (пропионовый альдегид)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$
бутаналь (бутиральдегид, масляный альдегид)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$
пентаналь (валериановый альдегид)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$
Ароматические альдегиды	
бензальдегид, бензойный альдегид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$
2-гидроксibenзальдегид, салициловый альдегид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5(\text{OH})-\text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$



бензальдегид

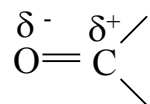


салициловый альдегид

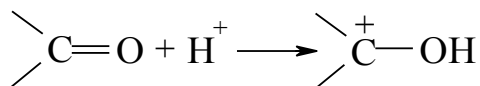
## Наименование и структурные формулы распространённых кетонов

Название кетонов	Структурная формула
Алифатические кетоны	
Пропанон, диметилкетон, ацетон	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Бутанон-2, метилэтилкетон	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
3-метилбутанон-2 (метилизопропилкетон)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \parallel \quad   \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array}$
Пентанон-2 (метилпропилкетон)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Пентен-4-он-2	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Ароматические альдегиды	
Дифенилкетон (бензофенон)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Пропилфенилкетон	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

2. Двойная связь в карбонильной группе образует с атомом кислорода одну  $\pi$ -связь и одну  $\sigma$ -связь. Вследствие смещения электронной плотности от атома углерода к атому кислорода в карбонильной группе возникают следующие заряды:



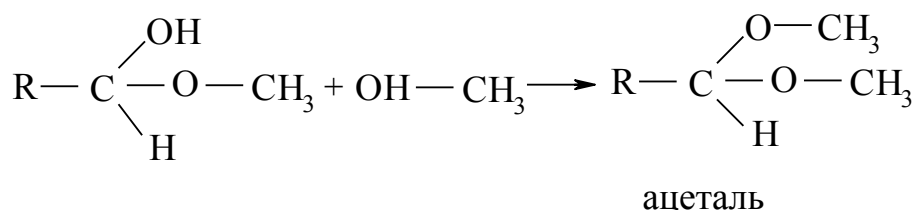
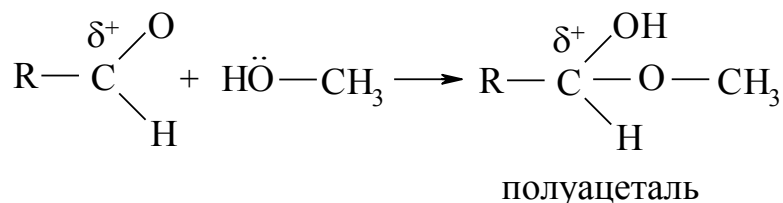
Наличие в карбонильных группах альдегидов и кетонов сильно поляризованной двойной связи является причиной высокой реакционной способности этих соединений. Для карбонильных соединений характерны реакции нуклеофильного присоединения. Реакции катализируются кислотами, поскольку протоны, присоединяясь к атому кислорода, превращают молекулу в карбокатион:



3. а) Наиболее распространёнными реакциями ( $A_N$ ) являются:

#### *Образование полуацеталей и ацеталей*

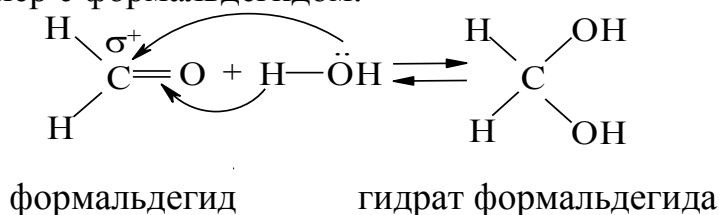
При взаимодействии альдегидов с одной или двумя молекулами спирта образуются полуацетали и ацетали по механизму нуклеофильного присоединения. Нуклеофильной частичкой в этих реакциях является гидроксильная группа спирта.



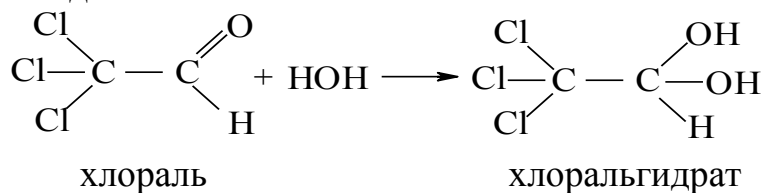
Реакции образования полуацеталей и ацеталей обратимы, поэтому легко гидролизуются в кислой среде. Кетоны в аналогичных условиях кеталей не образуют. Следует отметить, что образование ацеталей часто используется в органическом синтезе как временная защита альдегидной группы.

#### *Образование гидратов*

Альдегиды, как наиболее активные представители оксосоединений, способны к присоединению молекулы воды с образованием гидратов. Реакция обратима и стабильные гидраты образуются только с некоторыми активными альдегидами, например с формальдегидом.

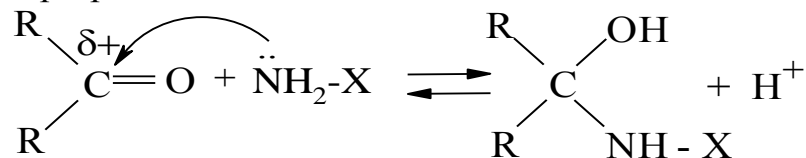


При растворении в воде трихлоруксусного альдегида (хлоралья) образуется стабильное соединение хлоральгидрат. Хлоральгидрат имеет наркотическую активность, что и обусловило его применение в медицине со снотворным и противосудорожным действием.

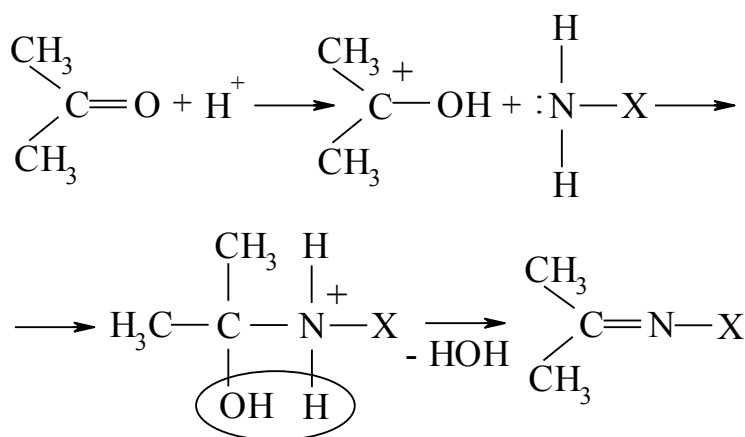


### Образование иминов

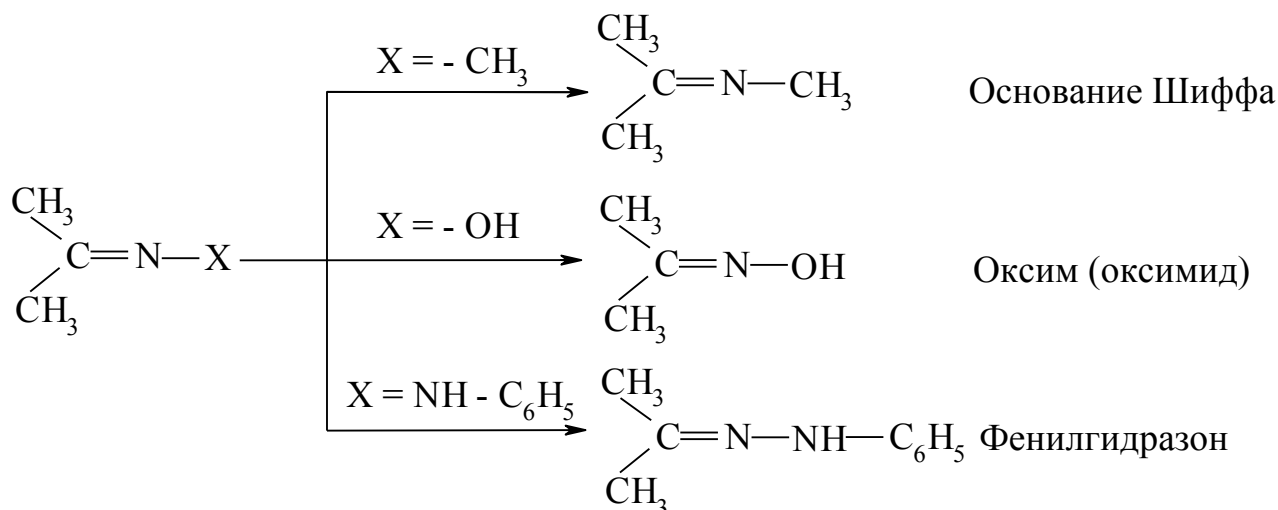
Взаимодействие с аминами происходит по механизму «присоединение – отщепление» и состоит из двух этапов: на первом этапе реакции присоединяется нуклеофильная частица  $\text{H}_2\text{N}-\text{X}$  (где  $\text{X} = -\text{H}, -\text{OH}, -\text{NH}_2, -\text{Alk}, -\text{Ar}$ ) к положительно заряженному углероду карбонильной группы, при этом двойная связь в группе  $\text{C}=\text{O}$  разрывается:



Отщепление от термодинамически нестойкого продукта реакции молекулы воды (реакция элиминирования) с образованием основания Шиффа происходит на втором этапе:



В общем виде:



Важно отметить, что образование иминов служит необходимой стадией связывания молекулы ретиналя с белком в биохимическом процессе возбуждения палочек сетчатки глаза.

Основания Шиффа могут быть также интермедиатами биохимических реакций промежуточного обмена аминокислот в организме, например в процессах

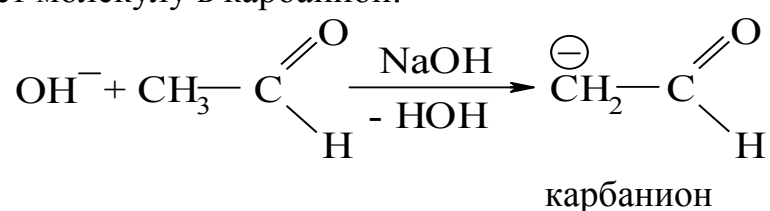


трансаминирования и восстановительного аминирования  $\alpha$ -кетокислот и  $\alpha$ -аминокислот.

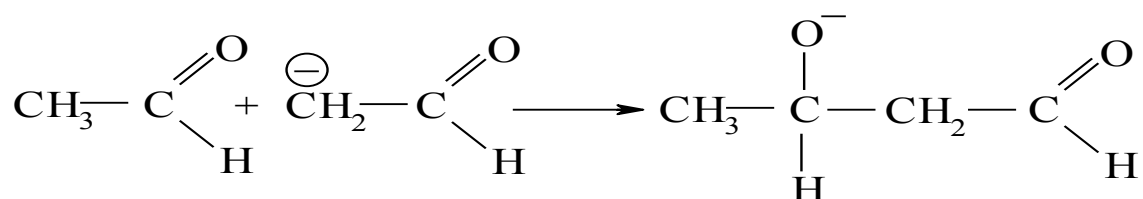
### *Альдольная конденсация*

Конденсацией называется реакция, приводящая к удлинению углеродного скелета. Обычно в результате реакции конденсации выделяется молекула воды или другого вещества. Конденсация альдегидов и кетонов называется альдольной конденсацией или альдольным присоединением.

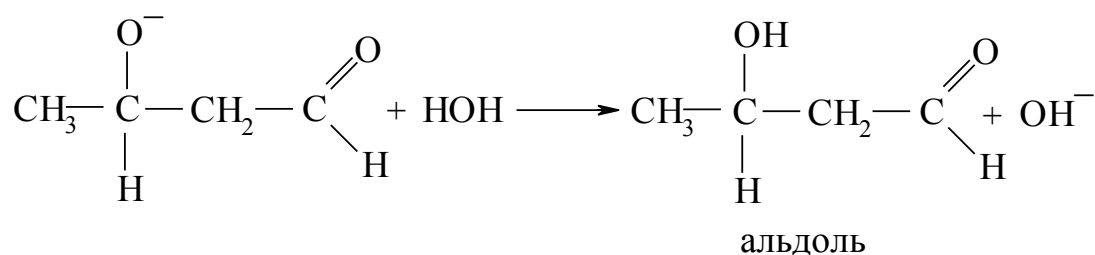
Наличие подвижного  $\alpha$ -водородного атома в молекуле предельных альдегидов и кетонов сообщает им способность вступать в реакцию нуклеофильного присоединения по карбоксильной группе другой молекулы. Это обратимая реакция, катализатором которой является щелочь. Важно отметить механизм реакции. Гидроксильный ион щелочи, отделяя протон от  $\alpha$ -углеродного атома, превращает молекулу в карбанион:



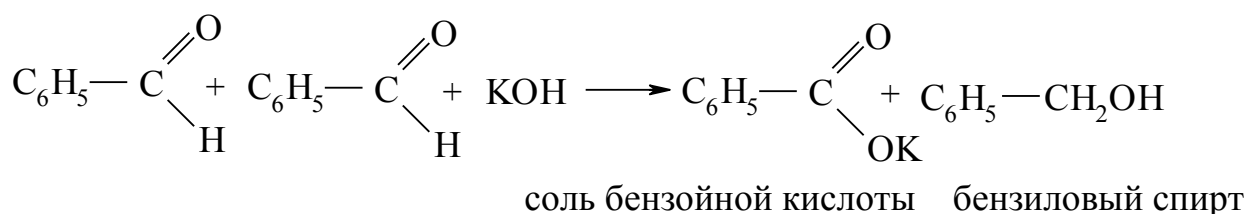
Карбанион присоединяется по двойной связи в карбонильной группе к другой молекуле:



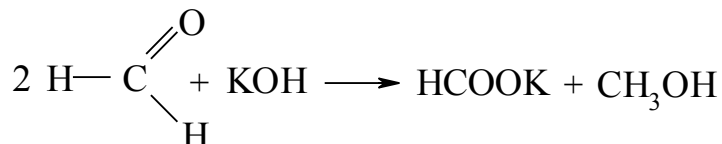
Образовавшийся анион стабилизируется, присоединяя протон от молекулы воды:



C-H кислотами могут быть только вещества, имеющие атом водорода у  $\alpha$ -углеродного атома. Так, бензойный альдегид, не имеющий таких атомов, в присутствии щелочей не образует альдолей, а вступают в реакцию Канниццаро самоокисления и самовосстановления альдегидной группы. В результате одна молекула восстанавливается в бензиловый спирт, а вторая окисляется в бензойную кислоту, образуя со щелочью соль:



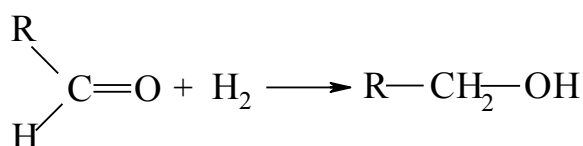
Аналогично ведёт себя формальдегид, не имеющий углеродных атомов в радикале:



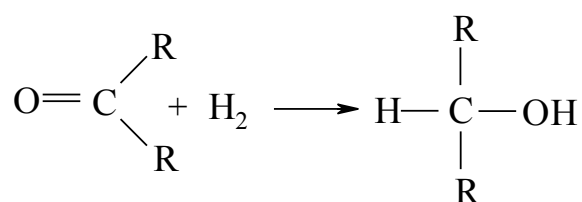
Реакция альдольной конденсации имеет большое практическое значение, т.к. позволяет увеличивать длину углеродной цепи. Так в биохимии, для удлинения углеродной цепи в цикле Кребса происходит взаимодействие щавелевоуксусной кислоты с ацетилкоферментом А с образованием лимонной кислоты

б) Реакции восстановления и окисления.

При восстановлении альдегидов образуют первичные спирты:

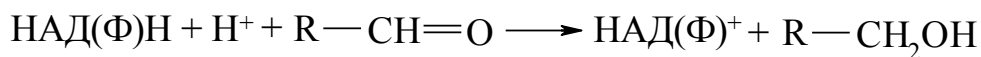


При восстановлении кетонов образуются вторичные спирты:

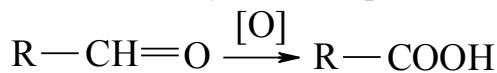


Восстановление альдегидов и кетонов проводится с помощью гидридов металлов (LiH, NaH), которые освобождают гидрид-ион  $\text{H}^-$ , являющиеся нуклеофильной частичкой, которая присоединяется по двойной связи  $\text{C}=\text{O}$ . Другой атом водорода (в виде иона  $\text{H}^+$ ) пополняется за счёт кислоты.

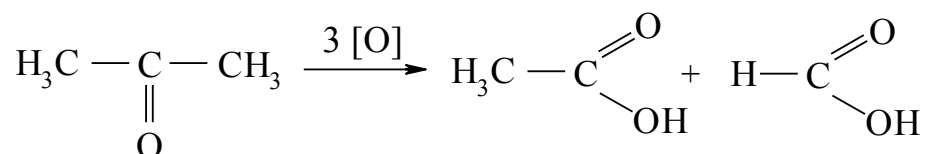
В биохимических системах восстановление карбонильных соединений с образованием первичных и вторичных спиртов катализируется ферментами дегидрогеназами, а донорами атомов водорода являются восстановительные формы специальных коферментов НАД<sup>+</sup> (никотинамидадениндинуклеотид) и НАДФ<sup>+</sup> (никотинамидадениндинуклеотидфосфат). Реакция происходит по схеме:



Реакции окисления являются характерным только для альдегидов, которые при этом преобразуются на соответствующие карбоновые кислоты:

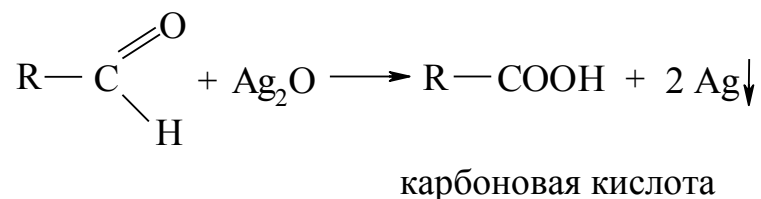


Кетоны окисляются только сильными окислителями, например перманганатом калия. При этом происходит разрыв углеродной цепи рядом с карбонильной группой и образуется две кислоты:

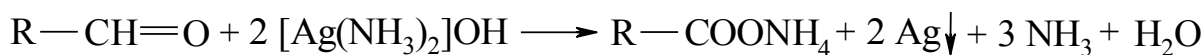


**4.** Окисление альдегидов ионами металлов ( $\text{Ag}^+$  и  $\text{Cu}^{2+}$ ) широко используется в аналитической практике, биохимии и фармакологии для определения альдегидов и кетонов.

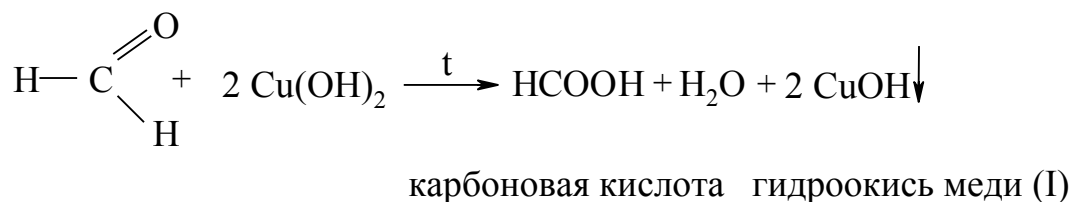
*Реакция «серебряного зеркала»* – окисление альдегидов аммиачным раствором оксида серебра (реактивом Толленса) с выделением металлического серебра:



Механизм реакции состоит в окислении альдегида комплексным соединением  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  с образованием соли аммония и восстановление оксида серебра:

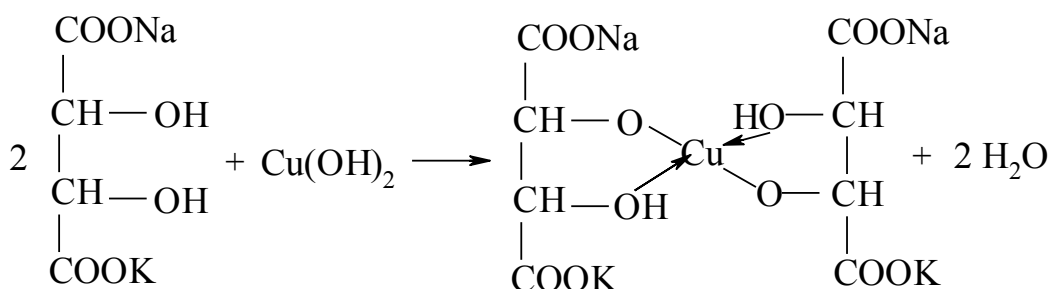


*Реакция Троммера с формальдегидом.* Соединения, содержащие свободную карбонильную группу, обладают способностью восстанавливать металлы ( $\text{Ag}$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Fe}$  и др.) в щелочной среде. При нагревании раствора формальдегида со щелочным раствором  $\text{CuSO}_4$  появляется желтое окрашивание, обусловленное образованием гидроксида меди (I), при этом альдегид окисляется:

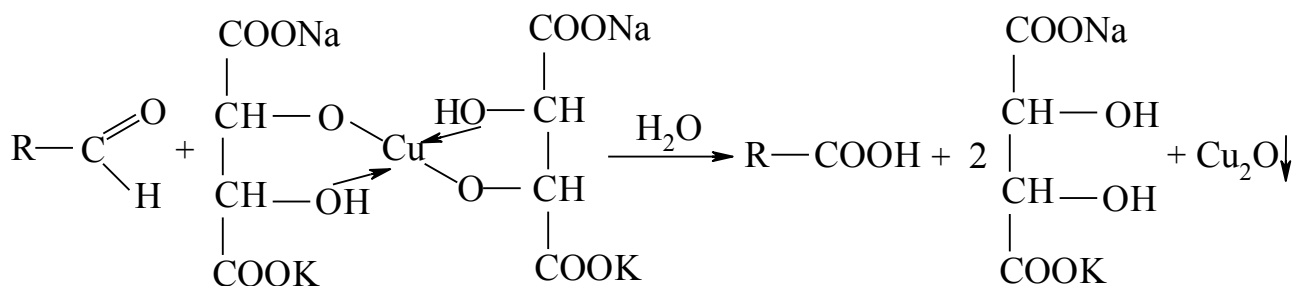


При дальнейшем нагревании желтый осадок приобретает красный цвет за счёт образования  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

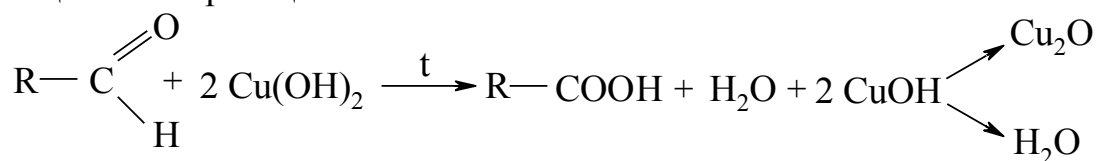
*Реакция окисления альдегида реактивом Фелинга* (комплекса оксида меди (II) с калиево-натриевой солью винной (виннокаменной) кислоты). Для приготовления реактива смешивают сульфат меди со щелочным раствором калий-натрий тартратом – сегнетовой солью, в результате чего формируется тартратный комплекс меди:  $\text{CuSO}_4 + 2 \text{NaOH} \rightarrow \text{Cu(OH)}_2 + \text{Na}_2\text{SO}_4$



Реактив Фелинга легко восстанавливается альдегидами с образованием оксида меди (I), который выпадает в виде осадка краснокирпичного цвета:

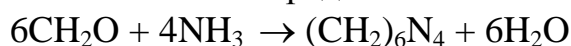


Общая схема реакции:

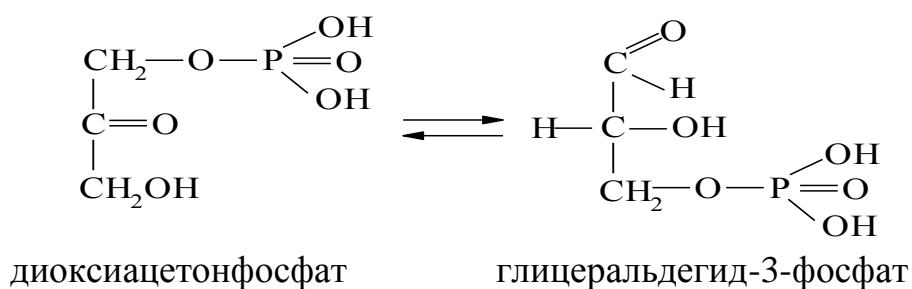


**5. Формальдегид** (муравьиный альдегид), метаналь  $\text{CH}_2\text{O}$  – применяется как дезинфицирующий и консервирующий реагент для анатомических препаратов в виде 37-40 %-го водного раствора («формалин»). Активированная с помощью специфических ферментов молекула формальдегида в комплексе с витамином  $\text{B}_6$  (фолиевая кислота) – формилтетрагидрофолат принимает участие в биосинтезе пуринового кольца нуклеотидов. Комплекс формиата с аминокислотой метионином (N-формилметионин) является определяющей биомолекулой, которая инициирует синтез белка в рибосомах микроорганизмов. В небольших количествах формальдегид образуется в организме человека как продукт N-деалкилирования многих лекарственных препаратов в гепатоцитах.

Из формальдегида синтезируют уротропин, который применяют для синтеза полимеров, а также как мочегонное средство:



*Ацетон* (диметилкетон):  $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_3$  – распространённый растворитель и вещество, которое широко применяется в фармацевтическом синтезе. Ацетон также образуется в значительных количествах в организме человека при расщеплении глюкозы (гликолиз). При сахарном диабете наблюдается аномально высокое содержание свободного ацетона в крови. Диксиацетонфосфат ферментативным путём преобразуется в свою изомерную форму – глицеральдегид-3-фосфат:



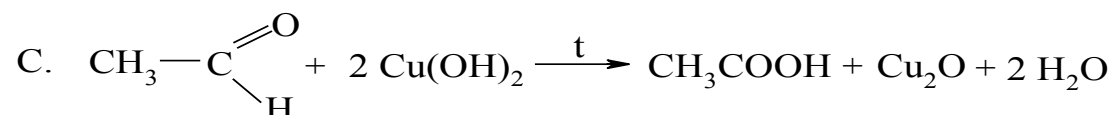
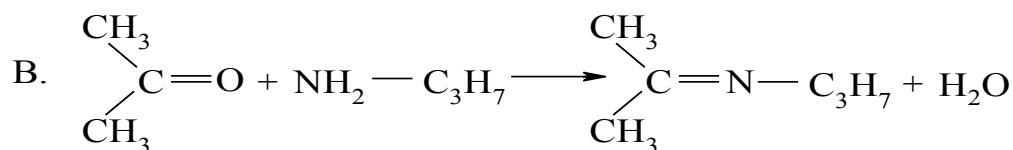
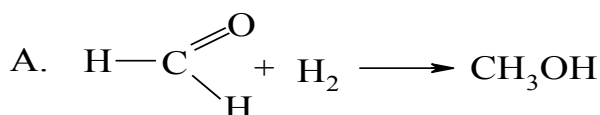
*Ацетальдегид* (уксусный альдегид) –  $\text{CH}_3\text{—CHO}$  – один из центральных интермедиатов метаболизма в клетке, который в виде тиоэфира с коферментом А образуется при окислении этилового спирта, в т.ч. как метаболит ферментативного дегидрирования этанола в организме.

Альдегиды и кетоны в основном являются важными промежуточными продуктами обмена веществ, они образуются в организме человека как продукты метаболизма моносахаридов, жирных кислот, аминокислот. Многие альдегиды и кетоны используют в синтезе лекарств.

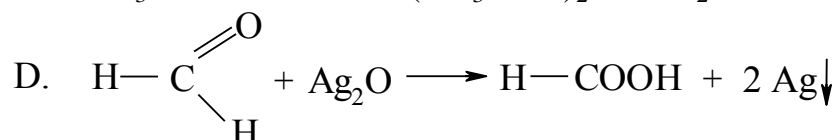
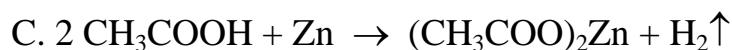
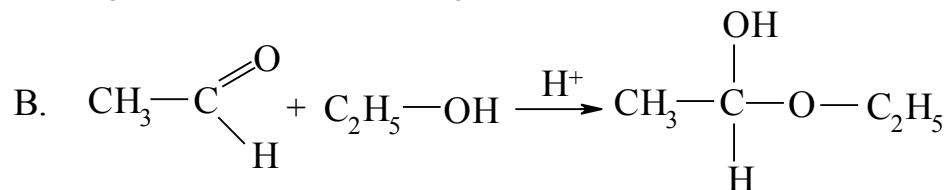
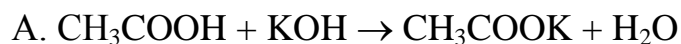
**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

#### Задание № 1

1. Укажите реакцию образования имина:



2. Укажите уравнение реакции, позволяющее получить полуацеталь:



Эталоны ответов: 1-В, 2-В.

## Тема

### *Структура, свойства и биологическое значение карбоновых кислот*

**Актуальность темы.** Медико-биологическое значение карбоновых кислот состоит в том, что многие из них являются метаболитами и присутствуют в различных растительных и животных организмах. Уксусная кислота и ее производные – ацетаты – представляют собой структурную единицу, из которой построены многие сложные биомолекулы, например, стероидные гормоны, липиды и др. Карбоксильная группа входит в состав таких важных групп биомолекул, как гидрокси-, кето- и аминокислоты.

В целом, в живых организмах самые различные органические вещества (углеводороды, спирты, альдегиды) обычно претерпевают ферментативное окисление до соответствующих карбоновых кислот.

#### **Общие цели:**

- изучить состав, строение, свойства и биологическую роль карбоновых кислот и их функциональных производных;
- уметь использовать знания свойств функциональных групп для прогнозирования особенностей химического поведения карбоновых кислот и их производных, являющихся метаболитами в процессе обмена веществ.

#### **Конкретные цели**

1. Уметь объяснить зависимость химической и биологической активности карбоновых кислот от электронного и пространственного строения молекул;
2. Уметь интерпретировать механизмы реакций, характерных для карбоновых кислот;
3. Уметь объяснять биологическую роль карбоновых кислот и их производных в процессах жизнедеятельности.

## Теоретические вопросы

1. Классификация карбоновых кислот.
2. Электронное строение карбоксильной группы.
3. Реакции солеобразования.
4. Реакции нуклеофильного замещения:
  - реакция этерификации, тиоэфиры;
  - образование галогенангидридов и ангидридов кислот;
  - образование амидов.
5. Декарбоксилирование кислот.

**1. Карбоновые кислоты** – производные углеводородов, которые имеют в своем составе карбоксильную группу:  $-\text{COOH}$ . Общая формула:  $\text{R}-\text{COOH}$ . Остаток кислоты без гидроксила – «ацил»:  $\text{R}-\text{CO}-$ .

*По количеству карбоксильных групп кислоты делятся на:*

-монокарбоновые кислоты (одноосновные), например:

$\text{HCOOH}$  – муравьиная (метановая);

$\text{CH}_3\text{COOH}$  – уксусная (этановая);

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$  – пропионовая (пропановая);

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  – масляная (бутановая);

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  – валериановая (пентановая);

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$  – капроновая (гексановая);

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$  – энантовая (гептановая).

-дикарбоновые, например:

$\text{HOOC}-\text{COOH}$  – щавелевая (этандиовая);

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  – малоновая (пропандиовая);

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$  – янтарная (бутандиовая);

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$  – глутаровая (пентандиовая).

-трикарбоновые, например:  $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{COOH})(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$  – лимонная (3-гидрокси-3- карбоксипентандиовая) кислота.

*По строению углеводородного радикала:*

-алифатические: при наличии или отсутствии двойной связи в углеводородной цепи – могут быть насыщенными или ненасыщенными – акриловая (2- гидроксипропеновая), кротоновая (бут-2-еновая);

-ароматические: бензойная;

-гетероциклические: никотиновая ( $\beta$ -пиридинкарбоновая);

Карбоновые кислоты, которые входят в состав липидов, почти все содержат чётное число углеродных атомов и неразветвлённую углеродную цепь. Наиболее важными жирными кислотами являются:

Лауриновая	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$	} предельные кислоты
Миристиновая	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COOH}$	
Пальмитиновая	$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$	
Стеариновая	$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$	

Олеиновая	$C_{17}H_{33}COOH$	}      непредельные кислоты
Линолевая	$C_{17}H_{31}COOH$	
Линоленовая	$C_{17}H_{29}COOH$	
Арахидоновая	$C_{19}H_{31}COOH$	

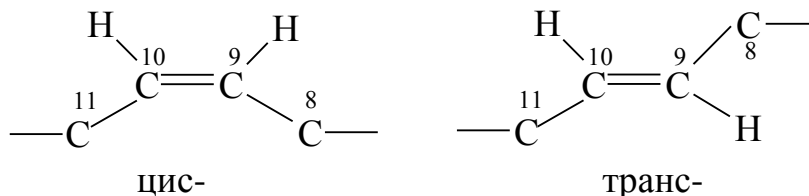
Самые распространённые кислоты – олеиновая и пальмитиновая – содержатся во всех исследованных жирах. Некоторые ненасыщенные кислоты (линолевая, линоленовая) являются незаменимыми и не могут синтезироваться в организме, они должны поступать в организм с пищей.

Углеводородные радикалы предельных кислот находятся в энергетически наиболее выгодной зигзагообразной конформации.

Двойные связи в молекулах непредельных кислот являются изолированными.



В этом случае зигзагообразная конформация прерывается плоскими участками. При этом возможно цис- и транс- расположение углеводородных частей:



В природных высших ненасыщенных кислотах осуществляется энергетически менее выгодная цис-форма, поскольку это приводит к более компактной упаковке углеводородных радикалов в липидах.

Замена цис-изомеров ненасыщенных карбоновых кислот на транс-изомеры, возможная при искусственном получении жиров, приводит к негативным физиологическим последствиям. Исследования американских учёных показали, что использование в качестве продукта питания маргарина, богатого транс-изомерами жирных кислот, увеличивает смертность от ИБС (ишемической болезни сердца), а также число инфарктов миокарда.

Для многих карбоновых кислот наиболее употребляемы тривиальные названия, возникновение которых, обычно, связано с природным источником, из которого они выделены или синтезированы. Так, муравьиная кислота содержится в выделениях муравьёв, масляная – в коровьем масле, щавелевая – в ряде растений и т.д.

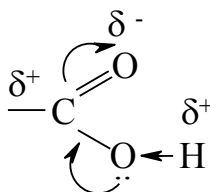
Кислотные остатки, именуемые *ацильными* радикалами, также характеризуются своими индивидуальными названиями с использованием



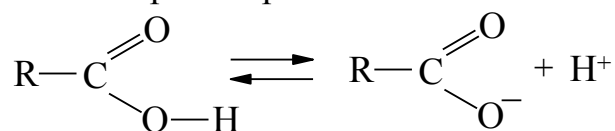
суффикса *-ил*: *формил* – остаток муравьиной кислоты, *ацетил* – уксусной, *пропионил* – пропановой, *бутирил* – бутановой, *бензоил* – бензойной.

Карбоновые кислоты относятся к числу высококипящих и высокоплавких веществ по сравнению с другими органическими соединениями с тем же числом атомов углерода. Это объясняется образованием ассоциатов за счет образования водородной связи между кислородом карбонильной группы и водородом гидроксила.

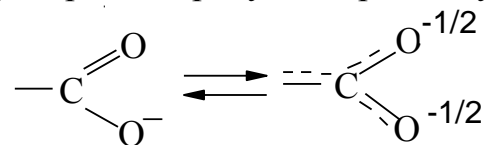
**2.** Химические свойства карбоновых кислот определяются особенностями строения карбоксильной группы, которая представляет собой не формальную комбинацию *спиртовой* и *карбонильной* групп, а новую функциональную группировку. Поэтому кислоты принципиально отличны по свойствам, как от спиртов, так и от оксосоединений. С одной стороны, электроотрицательный атом кислорода ОН-группы понижает полярность связи группы С=О, поэтому для карбоновых кислот не характерно нуклеофильное присоединение по этой связи, свойственное оксосоединениям. С другой стороны, положительно заряженный карбонильный атом углерода притягивает к себе электронные пары кислорода ОН-группы и тем самым ослабляет связь О-Н, усиливая положительный заряд на атоме водорода. Поэтому карбоновые кислоты обладают более сильными кислотными свойствами, чем спирты.



В карбоксильной группе имеет место  $p, \pi$ -сопряжение, вследствие чего водород в значительной степени протонирован:

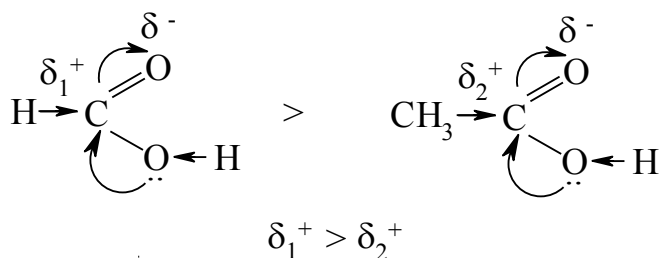


Карбоксилат-ион, образующийся после отщепления  $\text{H}^+$ , представляет собой термодинамически устойчивую трёхцентровую сопряжённую систему:

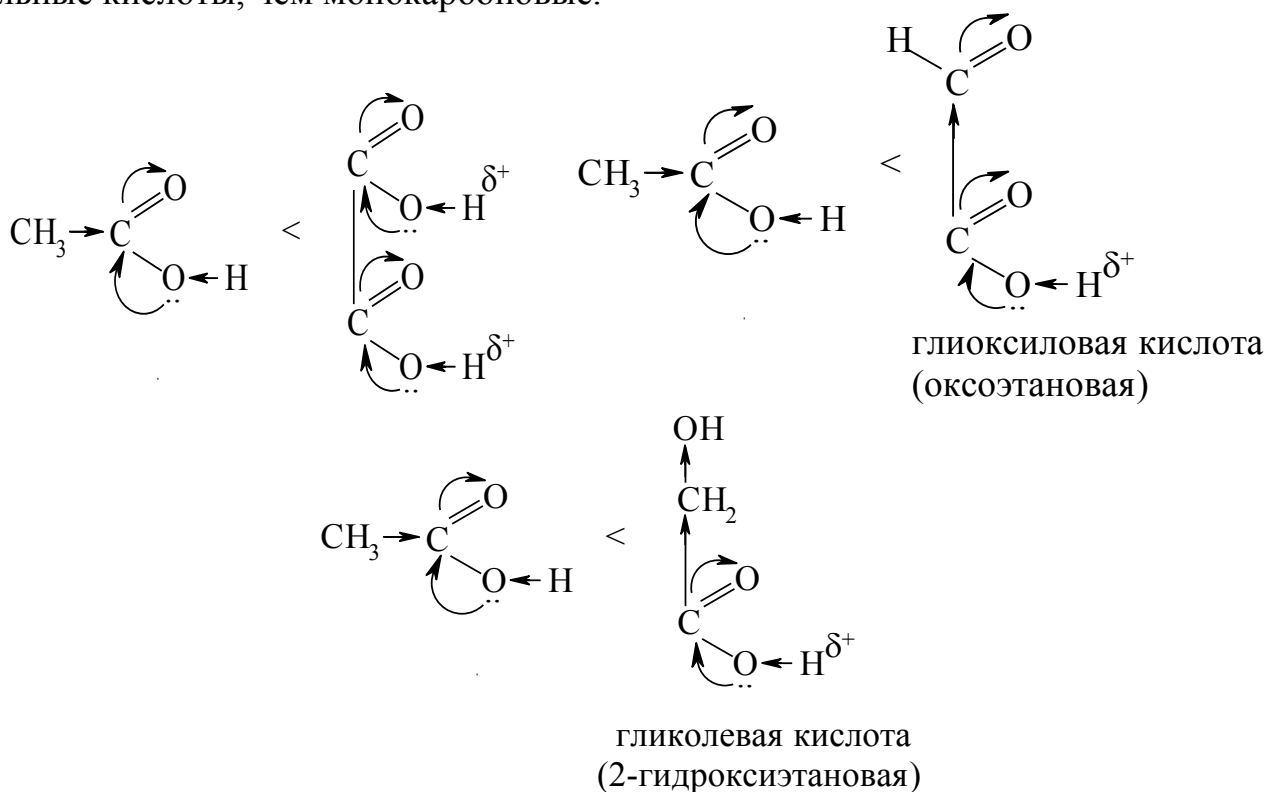


**3.** Степень кислотности (сила кислоты) зависит от строения углеводородного радикала и наличия заместителей с *электронодонорными* или *электроноакцепторными* свойствами. Например, хлорзамещенные кислоты вследствие отрицательного индуктивного эффекта хлора имеют большую кислотность, чем незамещенные. Положительным индуктивным эффектом

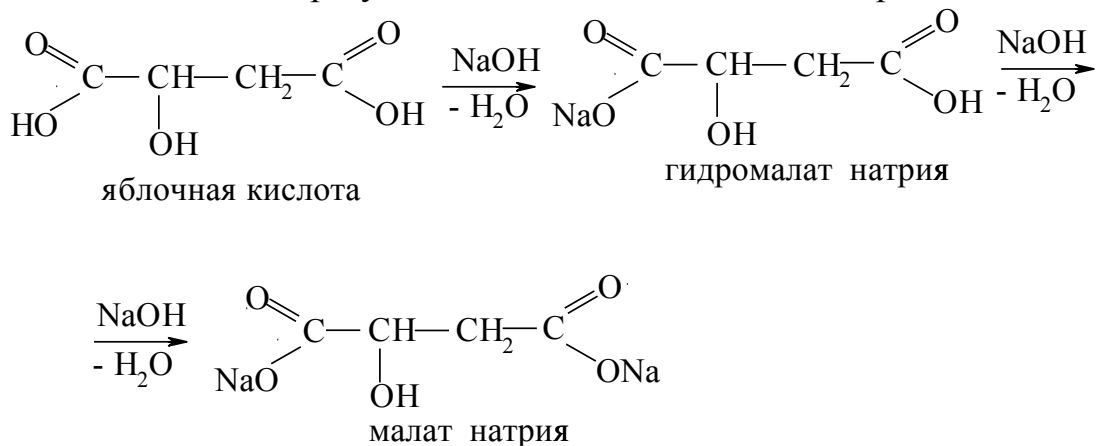
алкилрадикала объясняется уменьшение кислотности в гомологическом ряду одноосновных карбоновых кислот:



Двухосновные карбоновые кислоты, оксокислоты, гидроксикислоты более сильные кислоты, чем монокарбоновые.



Кислотные свойства карбоновых кислот в химических и биохимических системах проявляются в реакциях *солеобразования*. Отрыв протона от второй карбоксильной группы затруднен, поэтому часто в биохимических системах дикарбоновые кислоты образуют два типа солей – кислые и средние:



Окислительно-восстановительные превращения кислот протекают трудно. На них действуют только сильные восстановители, а окисляются сравнительно легко лишь муравьиная (за счет альдегидной группы) и щавелевая. Ферментативным путем кислоты окисляются по  $\alpha$ - и  $\beta$ -углеродному атому до  $\alpha$ - и  $\beta$ -гидроксикислот.

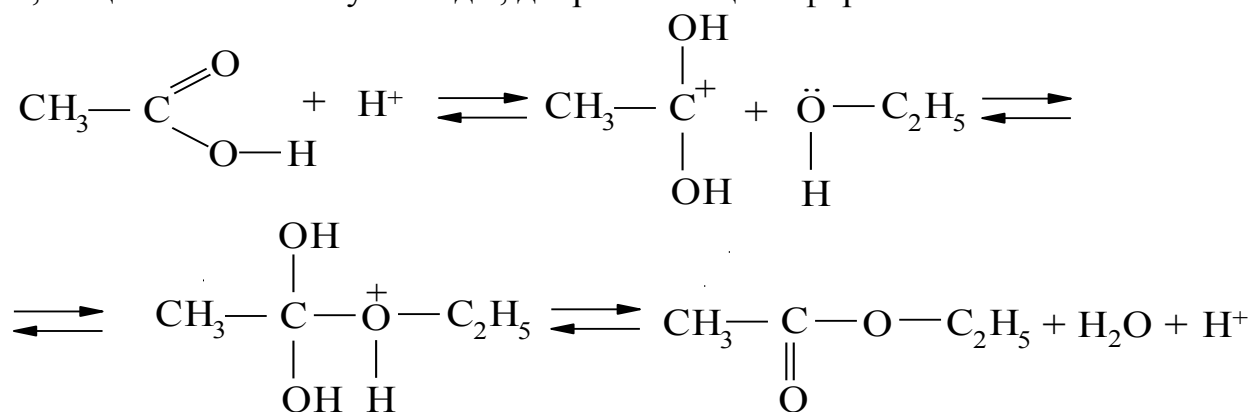
4. Наличие сопряжения внутри функциональной группы приводит к тому, что реакции нуклеофильного присоединения по карбонилу невозможны. Однако нуклеофильное замещение -ОН группы возможно, вследствие влияния карбонильного кислорода и возникновения частичного положительного заряда на углероде карбоксила

Такие реакции протекают либо при наличии достаточно сильного нуклеофила, либо в условиях кислотного катализа, так как частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода оказывается недостаточным для атаки его нуклеофилом.

Характерными для карбоновых кислот типами реакций *нуклеофильного замещения* (замещение ОН-групп) с образованием соответствующих биологически важных функциональных производных являются следующие:

#### Образование сложных эфиров

Реакции этерификации осуществляется при нагревании органической кислоты со спиртом в присутствии минеральной кислоты. Реакция проходит по механизму нуклеофильного присоединения – отщепления и может рассматриваться как процесс ацилирования спирта кислотой. Механизм реакции включает такие стадии: протонирование кислоты, нуклеофильная атака катиона спиртом, отщепление молекулы воды, депротонизация эфира:

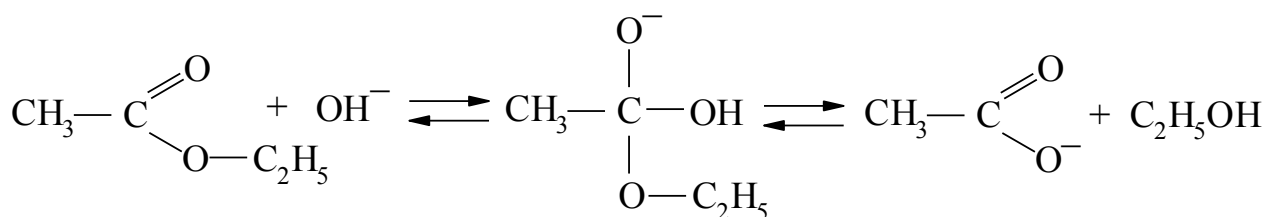


этиловый эфир уксусной кислоты (этилацетат)

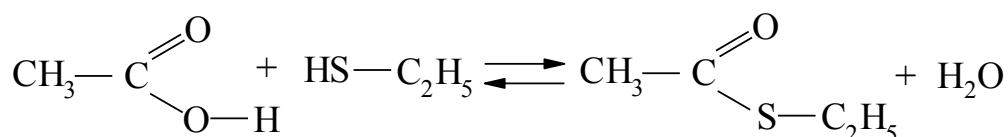
Сложные эфиры низших спиртов и кислот при обычной температуре являются жидкостями, высших – твёрдыми веществами.

Важнейшим свойством сложных эфиров является их гидролиз, который может быть представлен как в кислой, так и в щелочной среде. Механизм гидролиза в кислой среде может быть представлен реакциями, обратными

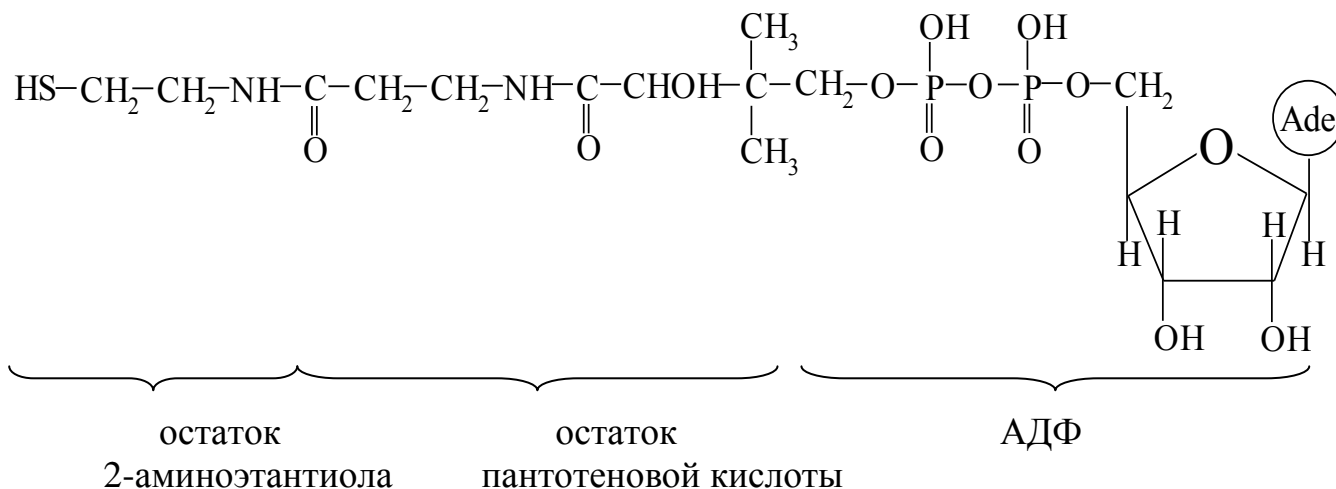
процессу этерификации. Гидролиз в щелочной среде необратим вследствие образования устойчивого ацилат-иона:



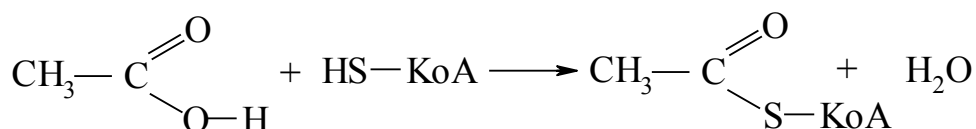
Серосодержащими аналогами сложных эфиров являются тиоэфиры карбоновых кислот – продукты взаимодействия кислот с тиолами:



Среди тиоэфиров имеются важные в биологическом отношении вещества, в частности, ацетилкофермент А – тиоэфир уксусной кислоты и кофермента А. Кофермент А образован тремя компонентами: аденозиндифосфатом (АДФ), пантотеновой кислотой (витамин В<sub>3</sub>) и 2-аминоэтантиолом:

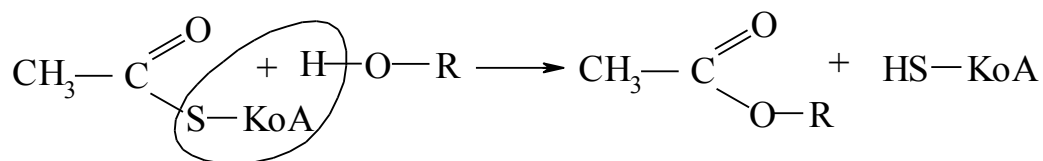


Кофермент А активирует карбоновые кислоты, превращая их в реакционно-способные эфиры тиолов:

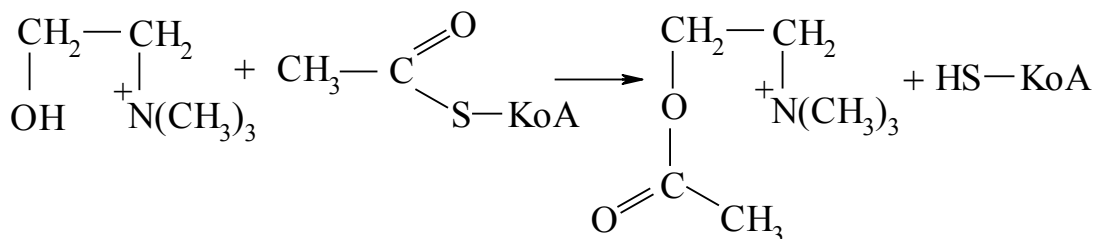


Ацильные производные кофермента А обладают большой реакционной способностью к нуклеофильному замещению. Это обусловлено большим по сравнению со сложными эфирами частичным положительным зарядом на

карбонильном углероде (+M эффект –S-R группы меньше, чем –O-R). Поэтому ацетил-КоА может служить ацилирующим агентом:

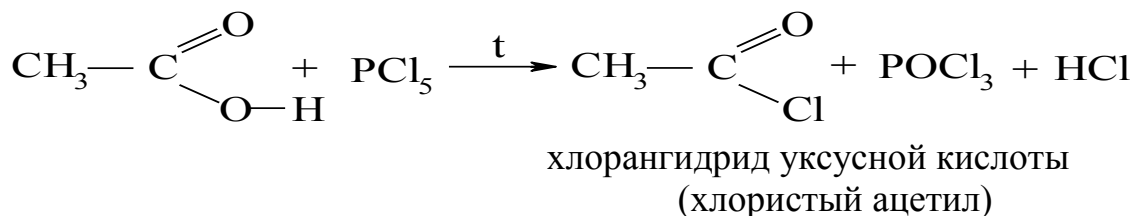


В частности, с его участием осуществляется превращение холина в ацетилхолин:

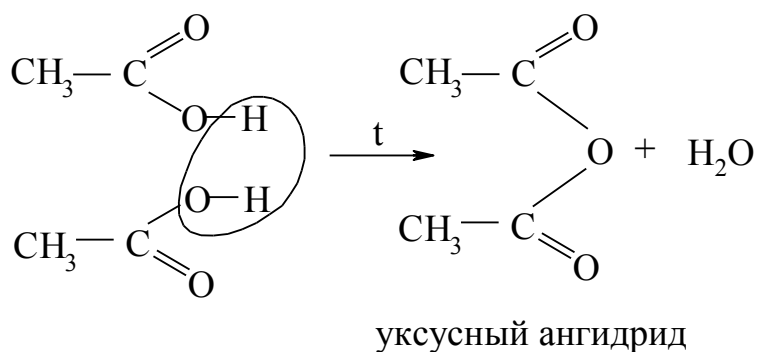


Соединения, построенные по типу сложных эфиров, составляют обширный класс биологически активных веществ – омыляемых липидов, а **реакция этерификации** является ключевой при биосинтезе липидов.

*Образование галогенангидридов и ангидридов кислот:*

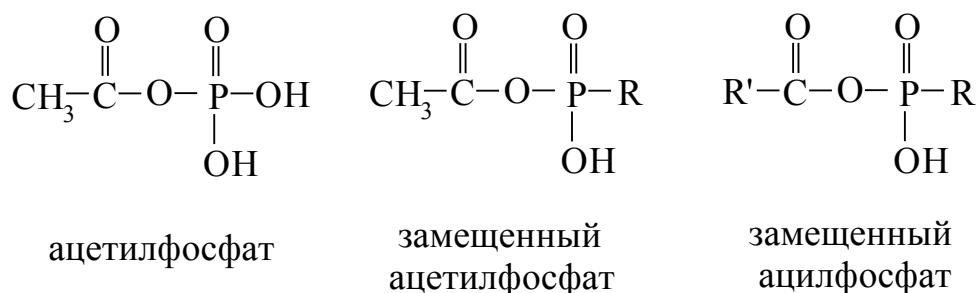


Галогенангидриды карбоновых кислот используются в качестве ацилирующих средств при получении, например, амидов кислот, в том числе, используемых как лекарственные препараты.



Ангидриды кислот – мощные ацилирующие агенты.

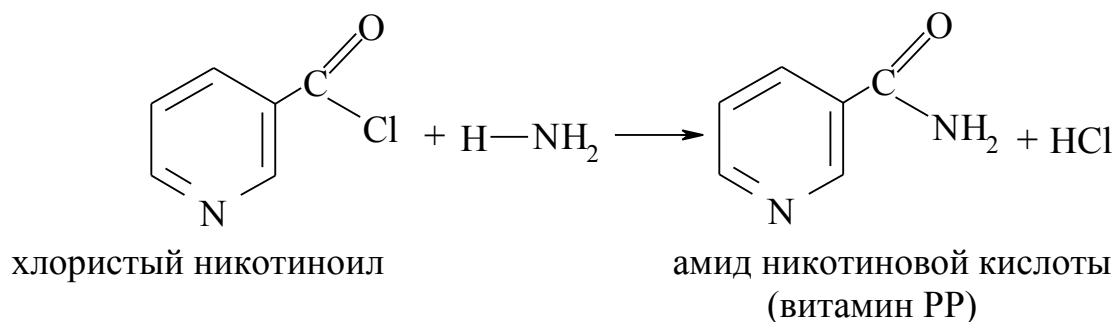
В биохимических процессах большое значение имеет образование смешанных ангидридов карбоновых и минеральных кислот:



Замещенные ацилфосфаты являются метаболитами, с участием которых в организме происходит перенос ацил-групп к гидроксильным, тиольным и амино-группам различных соединений.

#### Образование амидов

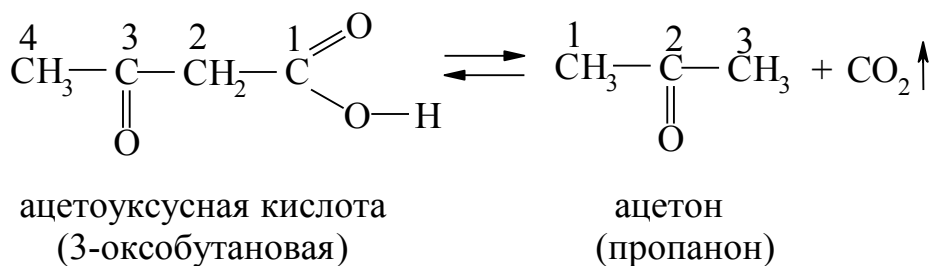
Амиды образуются в результате замещения OH-группы карбоксила на амино-группу при взаимодействии таких производных карбоновых кислот, как галогенангидриды, ангидриды, сложные эфиры с аммиаком или аминами:



В реакции образования амидов в биохимических системах вступают различные производные карбоновых кислот, в частности α-аминокислоты при биосинтезе белков и пептидов.

**5. Реакция декарбоксилирования** – одна из наиболее важных в биохимии реакций карбоновых кислот, особенно α- и β-оксокислот, а также α-аминокислот в организме под действием фермента декарбоксилазы.

Незамещенные монокарбоновые кислоты декарбоксилируются чрезвычайно трудно, а при наличии электроноакцепторного заместителя у α- или β-углеродного атома эта реакция облегчается:



Приведённый пример – иллюстрация процесса, имеющего место в организме больных сахарным диабетом.

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

**Задание №1**

1. Приведите электронное строение карбоксильной группы. Объясните влияние на кислотность электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в углеводородном радикале кислот. Какая из кислот наиболее сильная?

- А. Пропионовая
- В. Молочная
- С. Пировиноградная.

2. Какое из соединений легче декарбоксилируется? Почему? Напишите уравнение реакции:

- А. Масляная (бутановая)
- В. Ацетоуксусная (3-оксобутановая).

3. К какому типу относится реакция образования хлорангидрида карбоновой кислоты? Опишите механизм реакции нуклеофильного замещения у тригонального атома углерода. Напишите уравнение реакции образования хлорангидрида уксусной кислоты. Чем объясняется более высокая реакционная способность хлорангидридов кислот по сравнению с кислотами в реакциях нуклеофильного замещения?

- А. Нуклеофильного присоединения
- В. Нуклеофильного замещения
- С. Электрофильного замещения.

Эталоны ответов: 1 – С; 2 – В; 3 – В

**Тема**

***Кисотно-основные свойства органических соединений***

**Актуальность темы.** Кислотность и основность являются одним из наиболее важных свойств веществ, которые часто определяют их поведение в организме.

**Общая цель:** изучить кислотность органических соединений как важнейшие свойства, определяющие многие химические процессы в живых организмах.

### Конкретные цели

1. Уметь прогнозировать кислотные и основные свойства веществ в зависимости от их строения.
2. На основе электронного строения функциональных групп уметь объяснить кислотные свойства спиртов, фенолов и карбоновых кислот, их зависимость от числа функциональных групп и наличия заместителей в радикале.
3. Уяснить, в чём заключается С-Н кислотность и как она влияет на свойства соединений.
4. На основе электронного строения атома азота объяснить основные свойства алифатических и ароматических аминов, а также азотсодержащих гетероциклов.
5. Знать, какие классы органических соединений обладают амфотерными свойствами.

### Теоретические вопросы

1. Кислотные свойства органических соединений. Типы кислотности.
2. Основные свойства органических соединений.

**1.** В соответствии с протолитической теорией Бренстеда кислоты – это нейтральные молекулы или ионы, способные отдавать протон (доноры протонов). Основания – нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон (акцепторы протонов).

Кислотность и основность являются не абсолютными, а относительными свойствами соединений: кислотные свойства проявляются лишь в присутствии оснований, а основные – в присутствии кислот (закон единства и борьбы противоположностей).

Кислотами могут быть органические соединения, содержащие атомы водорода, соединенные с более электроотрицательным атомом (кислород, сера, азот, углерод).

В зависимости от того, с каким атомом связан водород, различают:

- ОН-кислоты (спирты, фенолы, карбоновые кислоты);
- SH-кислоты (тиолы);
- NH-кислоты (амины, амиды);
- СН-кислоты (углеводороды и их производные).

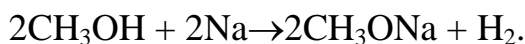
Для элементов одного периода способность отдавать протон возрастает с увеличением электроотрицательности. Поэтому кислоты Бренстеда с одинаковыми радикалами располагаются по возрастанию кислотности в следующем порядке: **СН-кислоты < NH-кислоты < ОН-кислоты**.

Из ОН-кислот рассмотрим кислотные свойства спиртов, фенолов, карбоновых кислот.

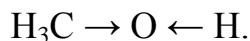
Полярность ОН-связи в гидроксильной группе спирта обуславливает её способность к гетероциклическому разрыву. Такой тип разрыва связи имеет место при взаимодействии с активными металлами, при этом образуются твердые,



растворимые в спирте соединения – алкоголяты с ионной связью кислород-металл:

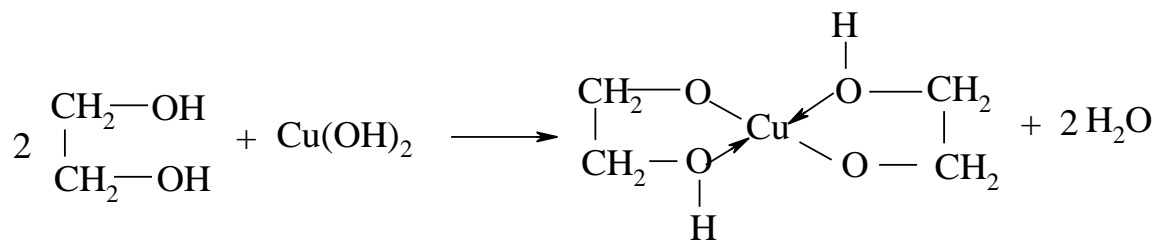


Положительный индуктивный эффект (+I) углеродного радикала ведёт к уменьшению полярности О–Н связи и ослабляет кислотные свойства спиртов:



Поэтому спирты являются более слабыми кислотами, чем вода. По этой же причине кислотность спиртов уменьшается с увеличением числа углеродных атомов в радикале.

Кислотность многоатомных спиртов выше, чем одноатомных, благодаря –I-эффекту гидроксильных групп. Особенно легко атомы водорода многоатомных спиртов замещаются некоторыми тяжелыми металлами вследствие образования хелатных внутрикомплексных соединений:

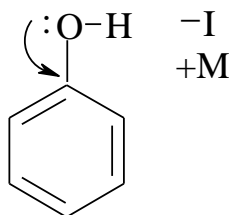


Хелаты имеют яркую окраску, и их образование используется для качественного определения многоатомных спиртов.

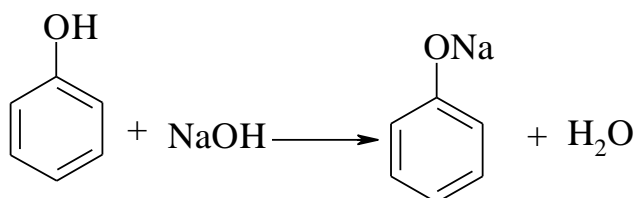
Кислотные свойства тиолов выражены сильнее, чем у спиртов. Это связано с большей поляризуемостью атома серы по сравнению с кислородом. Поэтому тиолы образуют соли (тиолы или меркаптаны) с водными растворами щелочей:



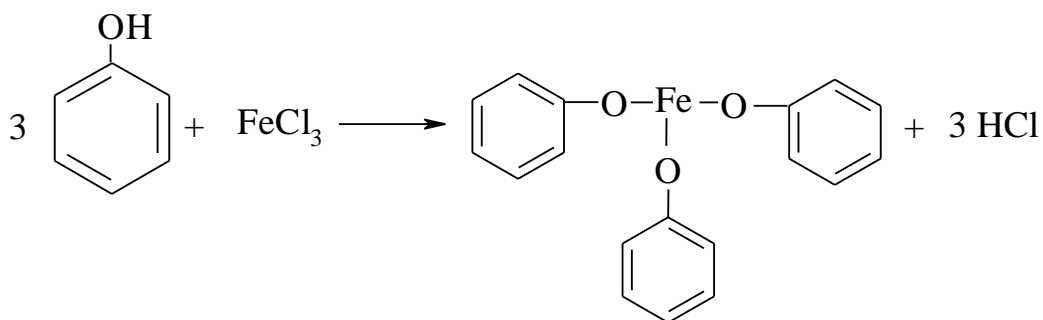
Кислотность фенолов выражена сильнее, чем у спиртов. Это объясняется тем, что спаренные электроны атома кислорода смещены к ароматическому ядру (+M-эффект), что ведет к увеличению поляризации О–Н связи.



В отличие от алифатических спиртов, фенол легко взаимодействует со щелочами, образуя соли-феноляты:



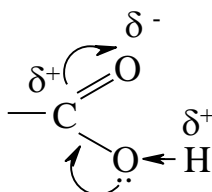
Фенолы реагируют также с металлами, солями, проявляя все химические свойства кислот. Качественной реакцией на фенольный гидроксил является взаимодействие с солями трехвалентного железа:



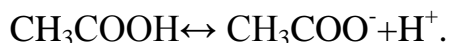
Введение электроакцепторных заместителей в ароматическое ядро повышает кислотность фенолов, а электронодонорных – понижает ее.

Наиболее ярко кислотные свойства выражены в ряду карбоновых кислот – соединениях, содержащих карбоксильные группы  $-\text{COOH}$ .

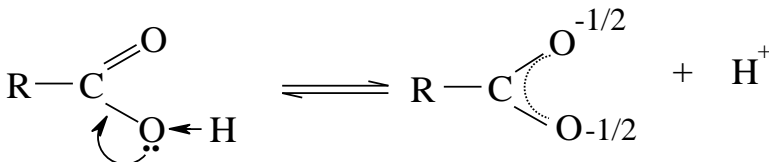
Наличие по соседству с гидроксильной группой карбонильной группы обуславливает сопряжение спаренных электронов кислорода гидроксильной группы с электронами  $\pi$ -связи карбонила:



В результате электроотрицательность атома кислорода возрастает, что ведет к усилению поляризации  $\text{O-H}$  связи и облегчает возможность отщепления протона. В водном растворе низшие карбоновые кислоты заметно диссоциируют с образованием протонов.

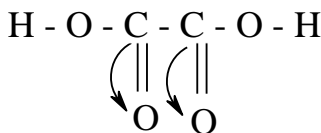


Карбоксилат-анион представляет собой делокализованную трехцентровую систему, в которой связи атома углерода с обоими атомами кислорода выровнены.

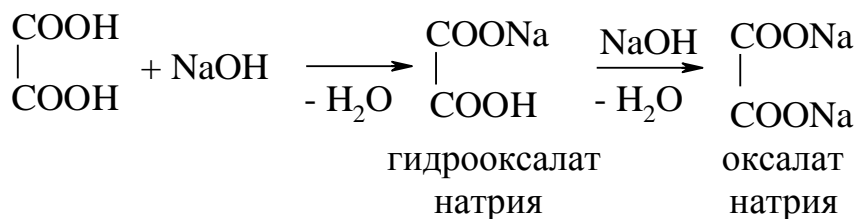


Карбоновые кислоты – слабые электролиты. Чем более стабилен образующейся при диссоциации анион, тем сильнее равновесие процесса диссоциации смещено вправо. Следовательно, чем анион стабильнее, тем сильнее кислота. Стабильность аниона в свою очередь определяется степенью делокализации отрицательного заряда. Поэтому факторы, способствующие делокализации заряда, усиливают кислотность, а факторы, препятствующие делокализации, понижают её.

Это в равной степени справедливо и для других классов соединений, проявляющих кислотные свойства. В частности, дикарбоновые кислоты являются более сильными кислотами, чем одноосновные с тем же числом атомов углерода, вследствие –I-эффекта второй карбоксильной группы.



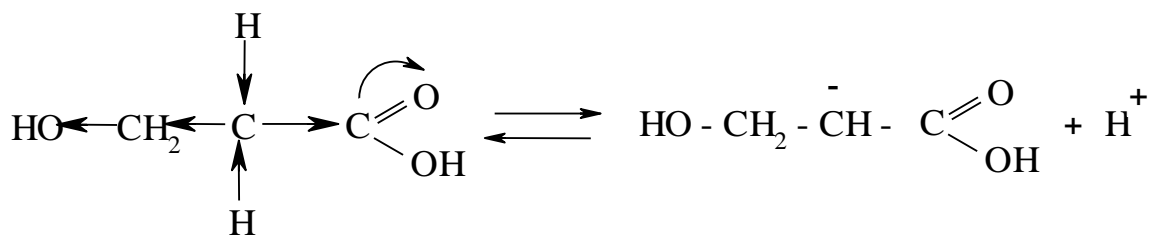
Карбоновые кислоты изменяют окраску индикаторов и проявляют все свойства кислот, взаимодействуя с металлами, основаниями, основными оксидами, солями. Рассмотрим это на примере двухосновных кислот, менее известных из курса средней школы и играющих важную роль в биохимических превращениях. Как и все двухосновные кислоты, они могут образовывать средние и кислые соли:



Полярность С-Н связи в углеводородах незначительна и поэтому их кислотные свойства выражены крайне слабо. Наличие электроноакцепторных заместителей заметно увеличивает С-Н кислотность. При этом протон отделяется от атома углерода, находящегося в  $\alpha$ -положении по отношению к заместителю. Примером проявления С-Н кислотности является альдольная конденсация – взаимодействие молекул альдегидов между собой в присутствии водного раствора щёлочи (см. тему «Строение и свойства альдегидов и кетонов»).

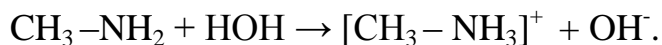
Особенно отчетливо С–Н кислотность проявляется у соединений, содержащих метиловую группу между двумя электроноакцепторными заместителями: β-оксикислот, β-аминокислот и др. В этом случае протон у

углеродного атома достаточно легко отщепляется и молекула превращается в карбанион:



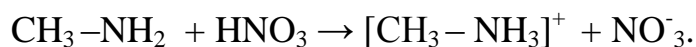
Этим обуславливаются специфические реакции таких соединений. К основаниям, в соответствии с протолитической теорией Бренстеда, относят соединения – акцепторы протонов. Связывание протонов органическими соединениями может осуществляться либо за счёт неподелённой пары электронов, либо за счёт электронов  $\pi$ -связи.

2. Наиболее чётко основные свойства выражены в ряду аминов – соединений, содержащих заместители  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{NHR}$  или  $\text{R}_1\text{-N-R}_2$ . Химические свойства аминов во многом определяются наличием у атома азота неподелённой пары электронов, что придаёт сходство с аммиаком. Так, при растворении в воде происходит присоединение протона, а избыточные гидроксильные группы обуславливают щелочную реакцию растворов:

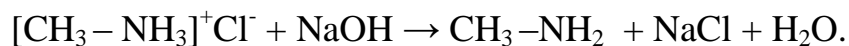


Ион  $[\text{R-NH}_3]^+$  следует рассматривать как комплексный ион, центральным атомом в котором является азот с координационным числом равным 4, а атомы водорода или алкилы расположены во внутренней координационной сфере.

Основные свойства аминов проявляются также в их способности взаимодействовать с кислотами с образованием солей:

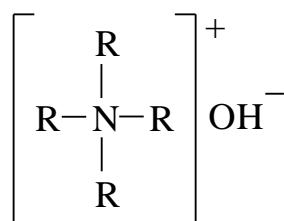


Соли аминов – твёрдые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Щёлочи, как более сильные основания, вытесняют амины из этих солей:

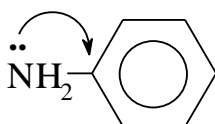


Вследствие +I эффекта углеводородных радикалов амины являются сильными основаниями, чем аммиак. Введение третьей алкильной группы вызывает уменьшение основности, что объясняется пространственным затруднением из-за экранирующего влияния трех алкильных групп.

Основными свойствами обладают четвертичные аммониевые основания, которые по силе сопоставимы со щелочами.

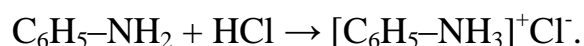


Основные свойства ароматических аминов выражены гораздо слабее, чем у алифатических. Это обусловлено сопряжением неподеленной пары электронов атома азота с  $\pi$ -электронной системой ядра:



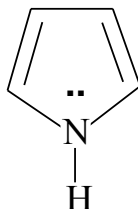
В результате электронная плотность у атома азота оказывается пониженной, и его способность присоединять протон ослабляется.

Водный раствор ароматических аминов не изменяет окраску индикаторов, они не образуют соли со слабыми кислотами. При взаимодействии с сильными кислотами происходит образование солей:

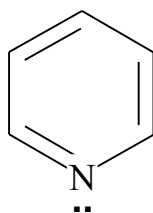


Электроноакцепторные заместители уменьшают основность ароматических аминов, а электронодонорные – увеличивают её.

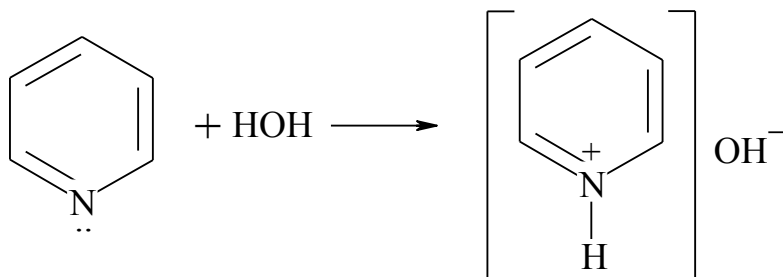
Основные свойства присущи также азотсодержащим гетероциклическим соединениям. При этом основность в значительной мере зависит от того, вступает ли неподеленная пара электронов азота в сопряжение с электронами углеродных атомов цикла или нет. Так у пиррола основные свойства выражены крайне слабо, поскольку спаренные электроны азота участвуют в сопряжении, вследствие чего образуется ароматический характер кольца и затрудняется присоединение протона к атому азота.



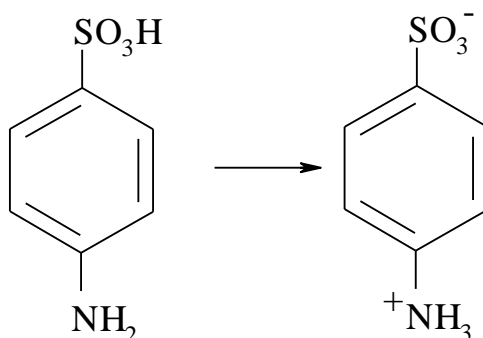
В молекуле пиридина сопряжённая система образована без участия неспаренной пары азота, поэтому пиридин ведёт себя аналогично алифатическим аминам.



Водный раствор пиридина имеет щёлочную реакцию:

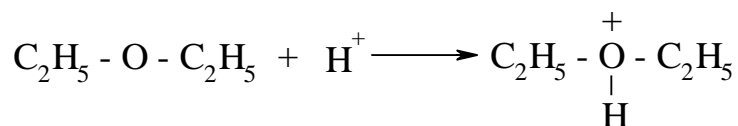


Для соединений, содержащих группу основного и кислотного характера, характерно образование внутренних солей, в которых протоны, образующиеся при диссоциации кислотной группировки, связываются основной группой:



Внутренние соли образуют также гетерофункциональные соединения, имеющие кислотные и основные группы, которые будут рассмотрены ниже.

Протон может присоединяться неподеленной парой электронов кислородного атома спиртов, альдегидов, эфиров и.т.д. При этом образуются оксониевые основания – алкильные производные иона гидроксония:



Так же, как ион гидроксония, оксониевые основания неустойчивы: они являются промежуточными продуктами во многих реакциях, особенно, при кислотном катализе. Примеров проявления основных свойств за счет присоединения протона электронами  $\pi$ -связи служит рассмотренная ранее

реакция, гидратации алкенов, нуклеофильного замещения и элиминирования спирта.

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

**Задание №1**

1. Какое из соединений пиррол или пиридин является более сильным основанием?  
А. Пиррол  
В. Пиридин  
С. Пиррол, пиридин  
D. Нет ответа.
2. Какая кислота является более сильной: уксусная или хлоруксусная?  
А. Уксусная  
В. Хлоруксусная  
С. В одинаковой степени  
D. Нет ответа.
3. Какое из соединений – аммиак, метиламин или диметиламин является более сильным основанием?  
А. Аммиак  
В. Метиламин  
С. Диметиламин  
D. Нет ответа.

Эталоны ответов: 1-В, 2-В, 3-С.

**Задание №2**

1. Какое из соединений проявляет слабовыраженные кислотные свойства: этанол или бутанол в большей степени?  
А. Этанол  
В. Бутанол  
С. Одинаковые  
D. Нет ответа.
2. Какая среда в водном растворе аспарагиновой кислоты?  
А. Нейтральная  
В. Кислая  
С. Основная  
D. Нет ответа.
3. Какое соединение: этанол или глицерин проявляют кислотные свойства в большей степени?  
А. Этанол  
В. Глицерин

- C. Не проявляют  
D. Нет ответа.

Эталоны ответов: 1-А; 2-В; 3-В.

### Задание №3

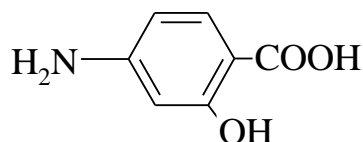
1. Какая среда в водном растворе лизина?

- A. Кислая  
B. Основная  
C. Нейтральная  
D. Нет ответа.

2. Какое вещество сильнее проявляет кислотные свойства: вода или метанол?

- A. Вода  
B. Метанол  
C. Вода, метанол  
D. Нет ответа.

3. Какое количество кислотных центров у соединения:



- A. 1  
B. 2  
C. 3  
D. 0

Эталоны ответов: 1-В; 2-А; 3-В.

### Тема

#### ***Структура, свойства и биологическое значение функциональных производных карбоновых кислот (гидрокси-, кето-, фенолокислот)***

**Актуальность темы.** Характерным свойством живой материи является биологический обмен веществ с окружающей средой. При этом протекают многочисленные, чрезвычайно разнообразные реакции биосинтеза, расщепления, окисления, замещения и другие. Гетерофункциональные органические соединения, в частности гидрокси- и кетокислоты являются веществами, которые принимают участие в процессах метаболизма. Многие окислительно-восстановительные реакции в организме связаны с образованием и участием гидрокси- и кетокислот (окисление углеводов и жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, поведение трансаминирование аминокислот и др.). Поскольку сложнейшие биологические системы определяются свойствами



простых органических функций, то знание химических свойств функциональных групп помогает прогнозировать свойства физиологично активных веществ. Изучение строения и химических свойств гидрокси- и кетокислот составляет основу для понимания их метаболических превращений в организме. Ряд производных гидрокси-, кето-, фенолокислот являются лекарственными препаратами. Например, соли молочной кислоты (лактаты) применяются при малокровии, сложный эфир салициловой кислоты с уксусной (аспирин) имеет жаропонижающее и слабое анальгетическое действие и т.д.

**Общая цель:** уметь анализировать соответствие структуры биоорганических соединений физиологическим функциям, которые они выполняют в организме человека.

### Конкретные цели

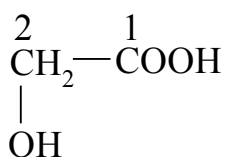
1. Делать выводы и анализировать взаимосвязь между строением, конфигурацией и конформацией биоорганических соединений.
2. Интерпретировать зависимость реакционной способности биоорганических соединений от природы химической связи и взаимного влияния атомов в молекуле.
3. Интерпретировать механизм реакций разных классов биоорганических соединений, их превращение в биологических системах.

### Теоретические вопросы

1. Классификация и изомерия гидроксикислот.
2. Хиральность, асимметрический атом углерода, энантиомеры, диастереоизомеры. Оптическая активность.
3. Химические свойства и биологическое значение гидроксикислот.
4. Биологическое значение кетокислот и их производных.
5. Кетоновые тела, диагностическое значение их определения при сахарном диабете.
6. Кето-енольная таутомерия кетокислот и их производных.
7. Фенолокислоты и их производные. Использование их в медицине в виде лекарственных препаратов.

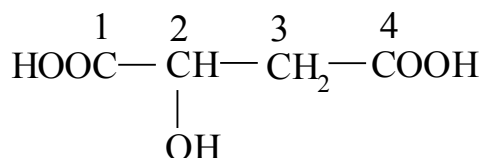
**1.** Гидроксикислоты – это гетерофункциональные органические соединения, содержащие гидроксильные и карбоксильные группы. Классификацию гидроксикислот производят в зависимости от количества гидроксильных и карбоксильных групп. При этом различают:

- моногидроксимonoкарбоновые кислоты:



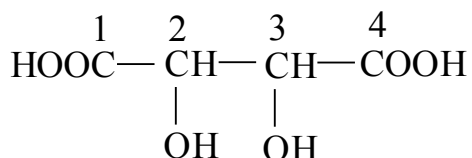
гликолевая кислота (2-гидроксиэтановая кислота)

- моногидроксидикарбоновые кислоты:



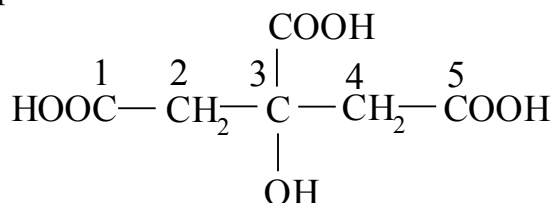
яблочная кислота (2-гидроксипентандиовая кислота)

- дигидроксидикарбоновые кислоты:

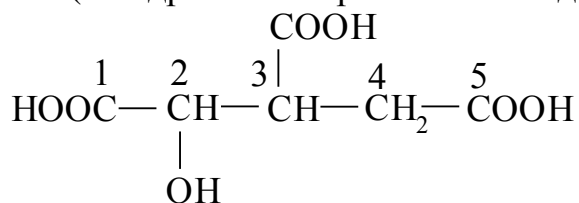


винная кислота (2,3-дигидроксипентандиовая кислота)

- моногидрокситрикарбоновые кислоты:



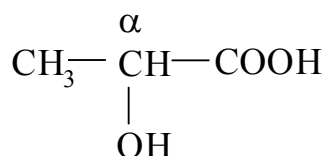
лимонная кислота (3-гидрокси-3-карбоксипентандиовая кислота)



изолимонная кислота (2-гидрокси-3-карбоксипентандиовая кислота).

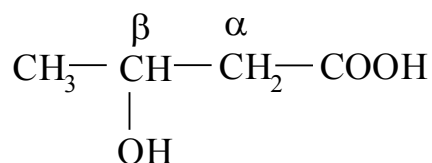
Для гидроксикислот характерна изомерия, вызванная различным расположением гидроксильных групп (функциональная изомерия), поэтому классифицируют гидроксикислоты в зависимости от положения гидроксигрупп:

- α-гидроксикислоты:



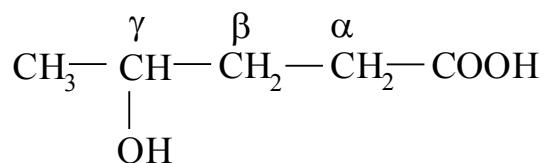
α-гидроксипропионовая кислота (молочная кислота)

- β-гидроксикислоты:



β-гидроксимасляная кислота

- γ-гидроксикислоты:



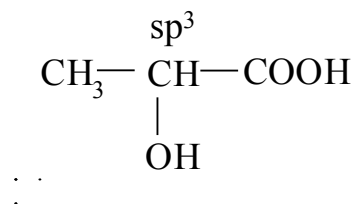
γ-гидроксивалерьяновая кислота

Наряду со структурной изомерией гидроксикислотам характерна стереоизомерия (пространственная изомерия). Стереοизомеры гидроксикислот являются конфигурационными изомерами, которые отличаются различным пространственным расположением заместителей у атомов углерода.

2. Органическую молекулу можно рассматривать как геометрическое тело и применять к ней понятие симметрии геометрических фигур. Одним из элементов симметрии является плоскость симметрии – это воображаемая плоскость, проходящая через молекулу или атом углерода с его заместителями и делящая молекулу на две равные части. Однако существуют органические молекулы, не обладающие плоскостью симметрии, и такие молекулы оказываются несовместимыми со своим зеркальным изображением. Это свойство называется хиральностью, а молекулы – хиральными. Термин «хиральность» означает, что какие либо два предмета находятся в таких отношениях друг с другом, как левая и правая рука. Хиральность – понятие геометрическое, а не химическое.

Простейший случай возникновения хиральности молекулы обусловлен наличием центра хиральности, которым служит  $sp^3$ -гибридизированный атом (углерод, азот и др.), содержащий четыре различных заместителя. В связи с тем, что у такого атома отсутствует симметрия, его называют асимметрическим и обозначают  $C^*$ . Однако наличие хирального центра – не единственное условие хиральности молекулы.

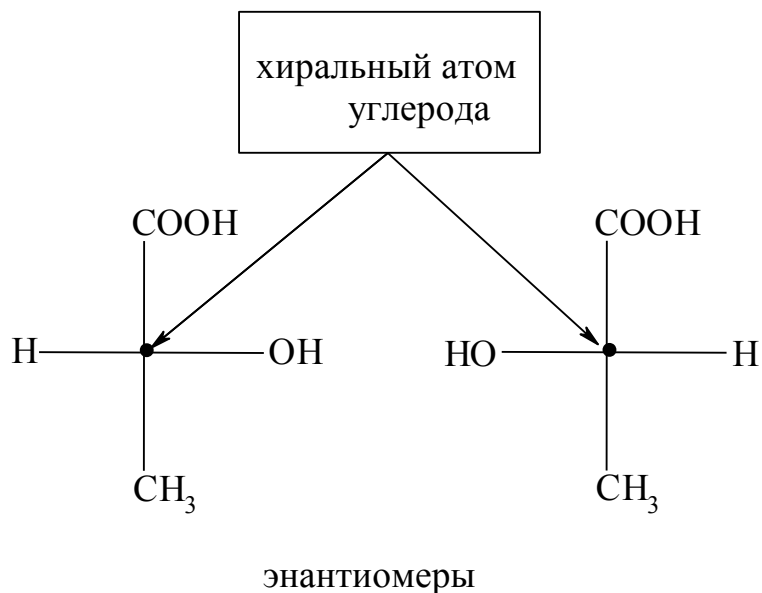
Большинство молекул гидроксикислот являются хиральными. Примером служит молочная кислота:



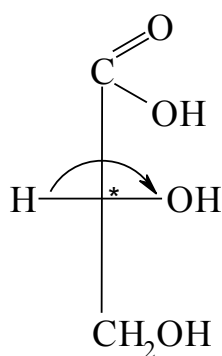
Обе функциональные группы её расположены у одного  $sp^3$ -гибридизированного атома углерода с четырьмя различными заместителями. Этот атом углерода называется хиральным центром, а молекула молочной кислоты – хиральной. Стереοизомеры молочной кислоты за счёт хиральности молекул, как было указано выше, относятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение. Такие стереοизомеры называются энантиомерами, они обладают одинаковыми физическими и химическими свойствами. Отличаются они тем, что при

пропускании через раствор, в котором находятся энантиомеры, поляризованного луча света плоскость поляризации его отклоняется на некоторый угол, то ли по часовой стрелке, то ли против часовой стрелки. Способность вращать плоскость поляризации света называется оптической активностью. Исходя из этой способности энантиомеров, их называют оптическими изомерами. Энантиомеры имеют одинаковое значение угла вращения ( $\alpha$ ), но противоположное его направление: один левовращающий (–); другой – правовращающий (+). Величина и знак вращения определяются экспериментально с помощью приборов (например, поляриметра). Смесь равных количеств энантиомеров называется рацематами. Последние не обладают оптической активностью. Для изображения энантиомеров на плоскости используют проекционные формулы Фишера.

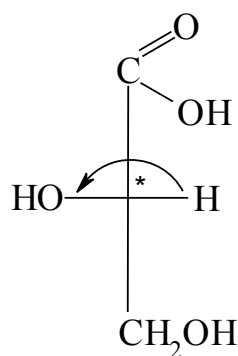
Рассмотрим изображение энантиомеров на плоскости на примере молочной кислоты. Как указывалось выше, хиральный атом углерода кислоты находится в  $sp^3$ -гибризации – гибридные орбитали направлены в пространстве к вершинам тетраэдра, поэтому молочная кислота в пространстве имеет тетраэдрическую модель, которую перед проецированием на плоскость располагают таким образом, чтобы вверху оказалась карбоксильная группа (наиболее окисленная), а на горизонтальном ребре располагаются атом водорода и гидроксигруппа. В точку пересечения горизонтали и вертикали переносится хиральный атом углерода, он не обозначается символом. Заместители, которые удалены от наблюдателя, размещают по вертикали:



Для обозначения конфигурации оптических изомеров используют стереохимическую номенклатуру. Заглавные буквы D и L стали символами этой номенклатуры. К D-стереохимическому ряду относятся родственные D-глицериновому альдегиду (конфигурационный стандарт) соединения с такой конфигурацией хирального центра, когда гидроксигруппа в проекции Фишера располагается справа от вертикальной, а к L-ряду-слева:

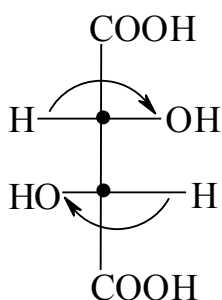


D-(+)-глицериновый  
альдегид

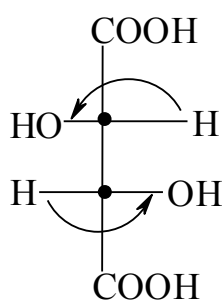


L-(-)-глицериновый  
альдегид

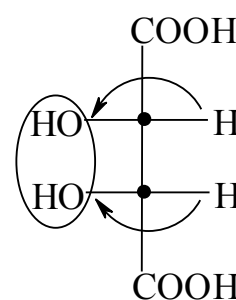
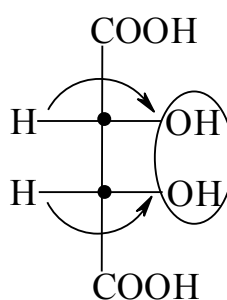
Многие биологические вещества содержат в молекуле несколько центров хиральности. Подсчет числа стереоизомеров производится по формуле  $2^n$ , где  $n$  – число хиральных центров. Так, например, винная кислота является представителем соединений с двумя центрами хиральности. По расчетам она должна существовать в виде двух пар энантиомеров и двух рацематов. Однако у неё имеется только четыре следующие формы:



D-(+)-винная  
кислота



L-(-)-винная  
кислота



мезовинная кислота

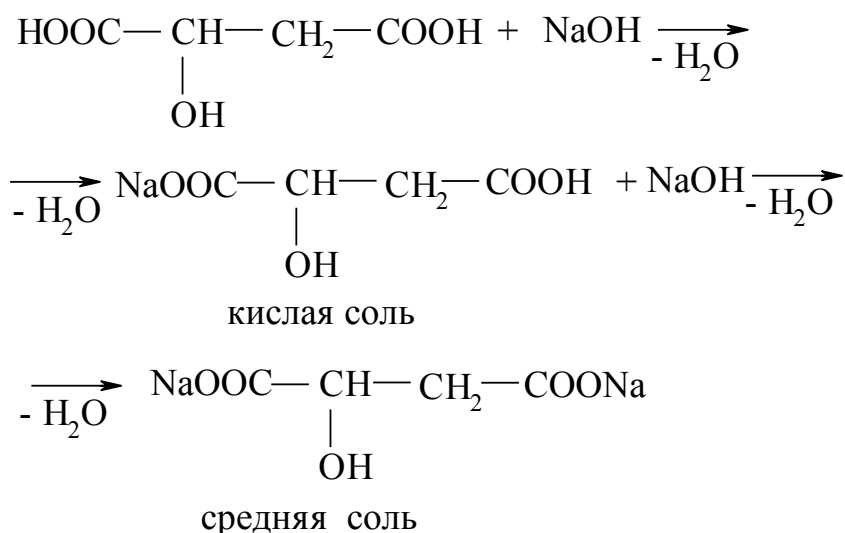
Стереоизомеры I и II представляют собой пару энантиомеров, имеющие противоположные знаки вращения.

Стереоизомеры III и IV должны были бы составить вторую пару энантиомеров, однако они идентичны. Стереоизомеры III и IV не являются энантиомерами, так как при повороте одной из проекционных формул на  $180^\circ$  на плоскости бумаги проекционные формулы их совпадают и соответствуют одному и тому же соединению – мезовинной кислоте. Это объясняется тем, что оба центра хиральности имеют одинаковые заместители. Поэтому у молекулы появляется плоскость симметрии, и она ахиральна, т.е. не обладает оптической активностью. Стереоизомеры, не являющиеся зеркальным изображением друг друга и имеющие различные физические и химические свойства, называются диастереоизомерами. С пространственным строением молекул связана стереоспецифичность биохимических процессов, которая, например, проявляется при биологическом действии одного из энантиомеров в то время, как другой энантиомер может быть полностью не активен, хотя химические свойства их

одинаковы. Так, лекарственное средство противоопухолевого действия сарколизин является левовращающим энантиомером, а правовращающий энантиомер сарколизина не активен, что объясняется следующим. Активность лекарственных веществ проявляется при их взаимодействии с рецепторами клетки. При этом молекула лекарственного препарата должна иметь такую конфигурацию, которая позволяла бы наиболее полно связываться с рецептором. Макромолекулы биологических катализаторов – ферментов, построенные из L-α-аминокислот, т.е. из хиральных молекул, вступают во взаимодействие только с теми субстратами, которые также имеют определённую конфигурацию. Хиральный реагент проявляет чувствительность к хиральности реагирующих с ним молекул, в связи с этим ферментативные реакции весьма специфичны.

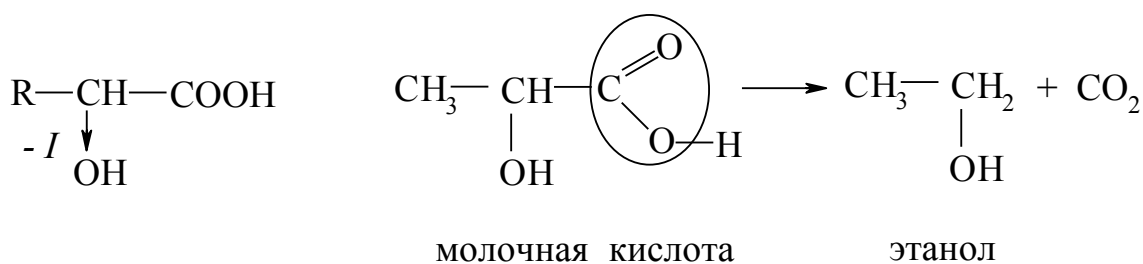
**3.** Свойства гидроксикислот обусловлены наличием функциональных групп, входящих в их состав, и их влиянием друг на друга. Наличие карбоксильной группы в гидроксикислотах обуславливает кислотные свойства, декарбоксилирование, способность образовывать сложные эфиры и галогенангидриды. Проявляя кислотные свойства, гидроксикислоты взаимодействуют с металлами, оксидами металлов, гидроксидами металлов, солями. Реакция замещения протона водорода в дикарбоновых кислотах происходит ступенчато: вначале образуется кислая соль, а затем – средняя.

Кислые соли – малорастворимые соединения, а средние соли хорошо растворяются в воде:

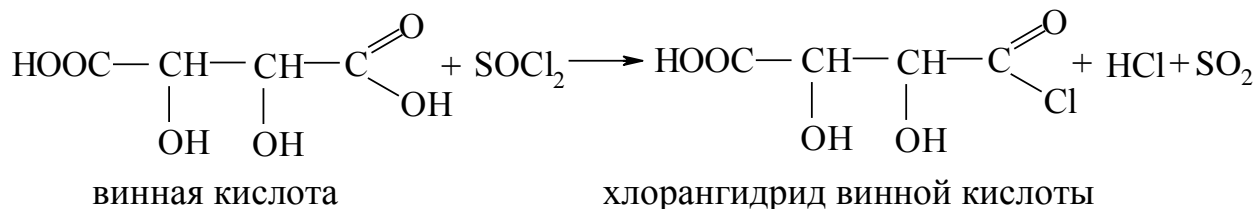
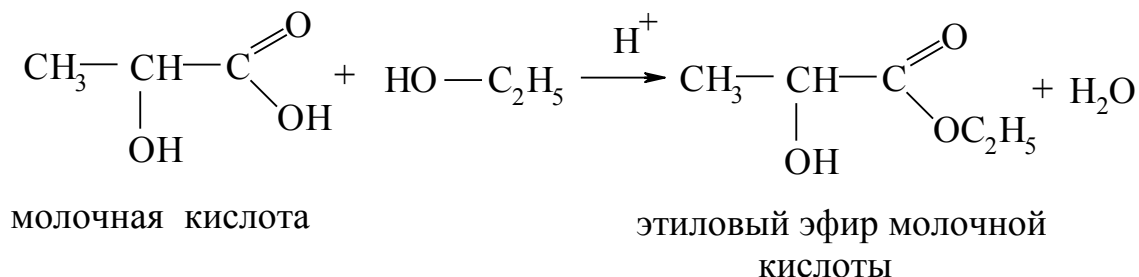


Это свойство используется для доказательства наличия в кислоте двух карбоксильных групп.

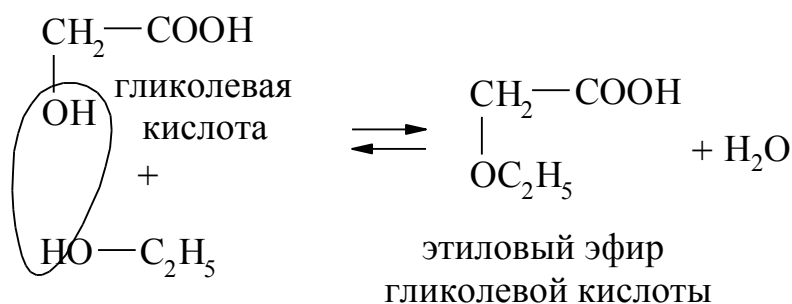
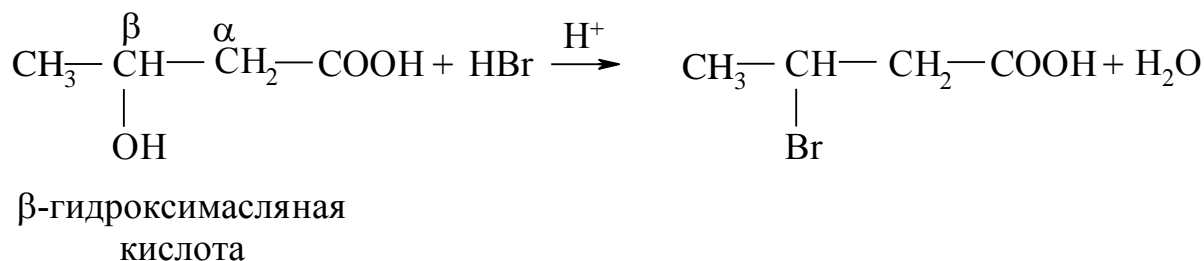
Декарбоксилирование – одна из наиболее важных реакций. Наличие в гидроксикислотах гидроксила (особенно в α-положении), являющегося электроноакцепторной группой и поляризующей связь атома с карбоксильной группой, облегчает процессы декарбоксилирования:

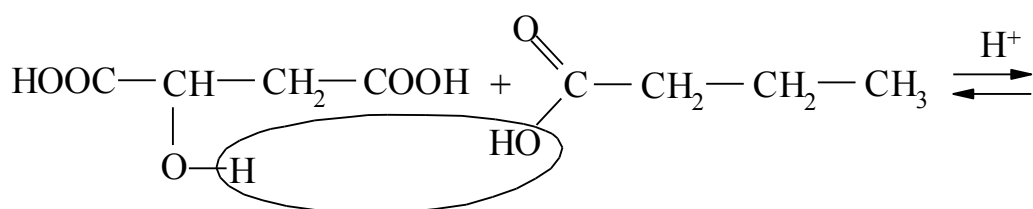


Реакции получения из гидроксикислот сложных эфиров и галогенангидридов относятся по механизму к реакциям нуклеофильного замещения:



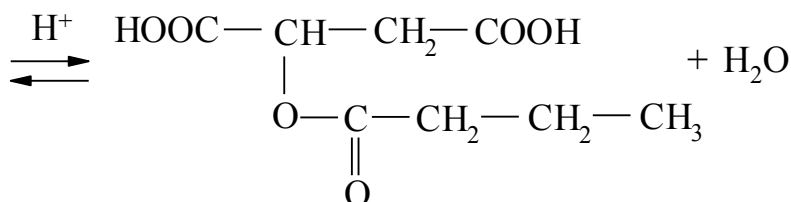
По гидроксильной группе гидроксикислотам характерны свойства спиртов – они образуют простые и сложные эфиры, проявляют кислотность, взаимодействуют с галогеноводородными соединениями, окисляются до кето-альдегидных кислот. Реакции образования простых и сложных эфиров, замещение гидроксила на галоген, по механизму относятся к реакциям нуклеофильного замещения:



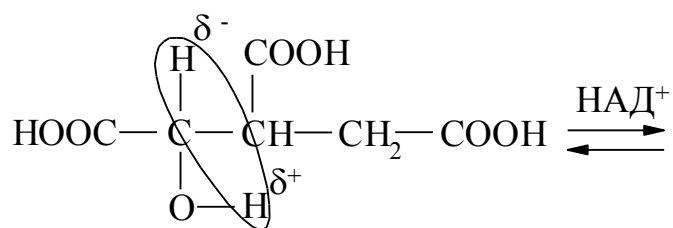


яблочная кислота

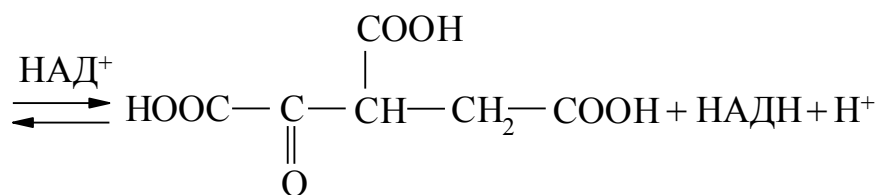
масляная кислота



Окисление гидроксикислот по спиртовой группе (-ОН) до кетона либо альдегида происходит путём дегидрирования. Одним из участников биологического дегидрирования является кофермент НАД<sup>+</sup>, который служит акцептором гидрид-иона атома водорода, превращаясь при этом в восстановленную форму кофермента НАДН:



изолимонная кислота

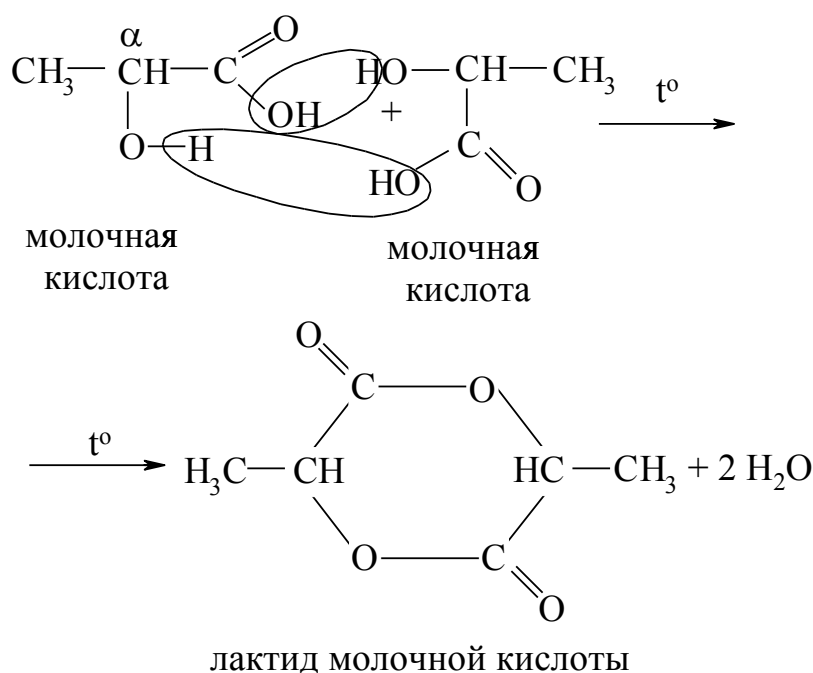


щавелевоуксусная кислота

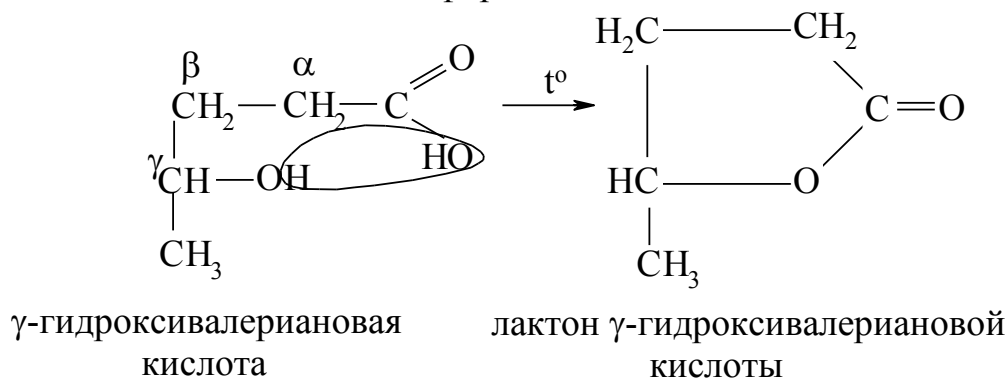
Эта реакция протекает на одной из стадий цикла Кребса. Гидроксикислотам характерны специфические реакции, обусловленные взаимным расположением функциональных групп.

α-Гидроксикислоты при нагревании претерпевают межмолекулярную дегидратацию. При этом от двух молекул α-функционального соединения отщепляются две молекулы воды и образуются шестичленные кислородсодержащие гетероциклы, называемые лактидами и представляющими собой циклические сложные эфиры:

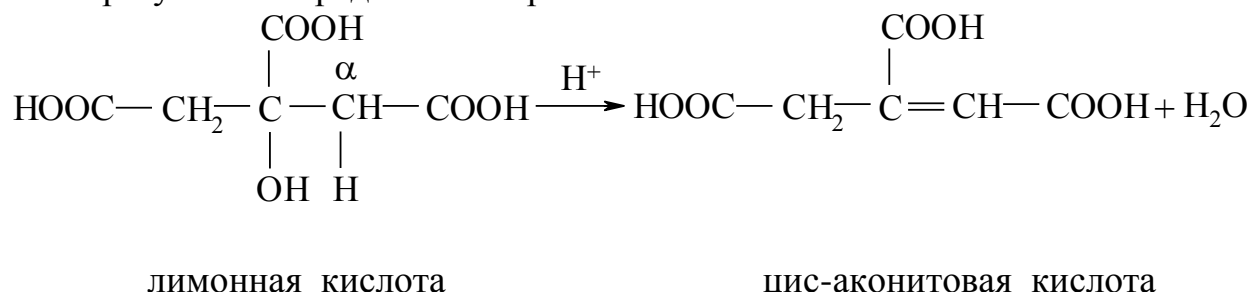




γ-Гидроксикислоты и кислоты с более удалённым расположением функциональных групп при нагревании претерпевают внутримолекулярную дегидратацию с образованием пятичленного гетероцикла. При этом образуются внутренние циклические сложные эфиры – лактоны:



β-Гидроксикислоты при нагревании внутримолекулярно отщепляют воду, при этом образуются непредельные карбоновые кислоты:



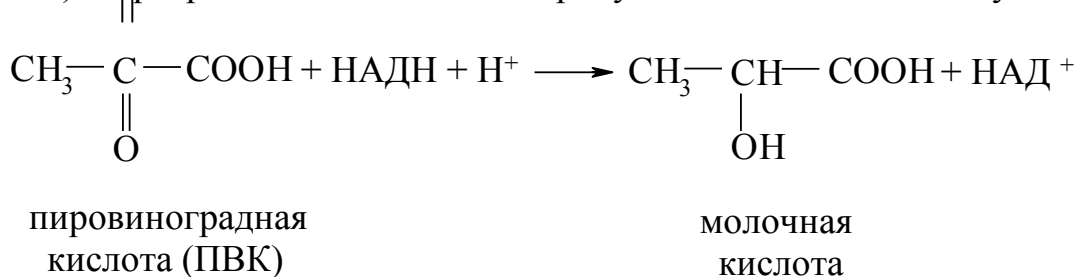
Эта реакция протекает на одной из стадий цикла трикарбоновых кислот, она обусловлена повышенной СН-кислотностью атома водорода метиленовой группы, находящейся в α-положении по отношению к карбоксилу.

Таким образом, гидроксикислотам присущи кислотные свойства и реакции нуклеофильного замещения по обеим функциональным группам, реакция декарбоксилирования характерна по карбоксильной группе, реакция окисления – по гидроксильной группе.

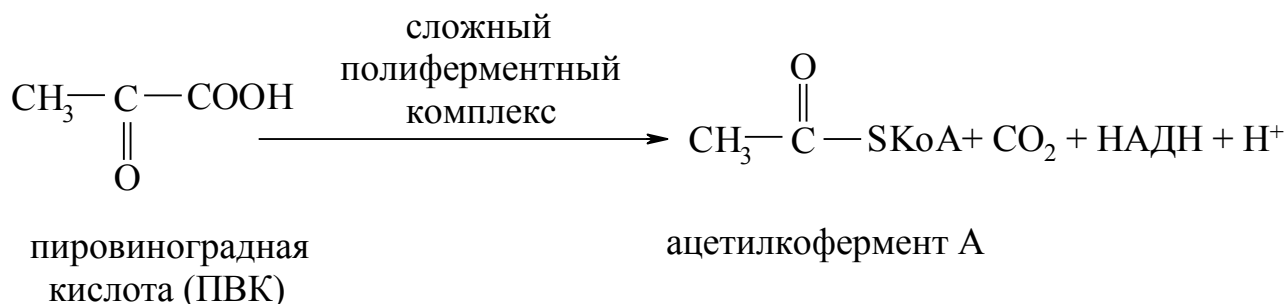
Велика роль гидроксикислот в процессах метаболизма. Так, молочная кислота, образовавшаяся в процессе гликолиза, окисляется в процессе дыхания до пировиноградной кислоты и именно при полном окислении этого соединения до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  высвобождается главная масса энергии, сконцентрированная в углеводах (~95%), и обеспечивающая этой энергией организм, особенно мышечную систему.

Гидроксикислоты (лимонная, изолимонная, яблочная) участвуют в превращениях цикла трикарбоновых кислот окисления уксусной кислоты до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в процессе аэробной фазы. В результате этого процесса высвобождается главная масса энергии углеводов, липидов, белков. Однако значение цикла трикарбоновых кислот не исчерпывается только решающей ролью в обеспечении организма энергией. При окислении уксусной кислоты образуются промежуточные вещества, которые используются для различных процессов биосинтеза.

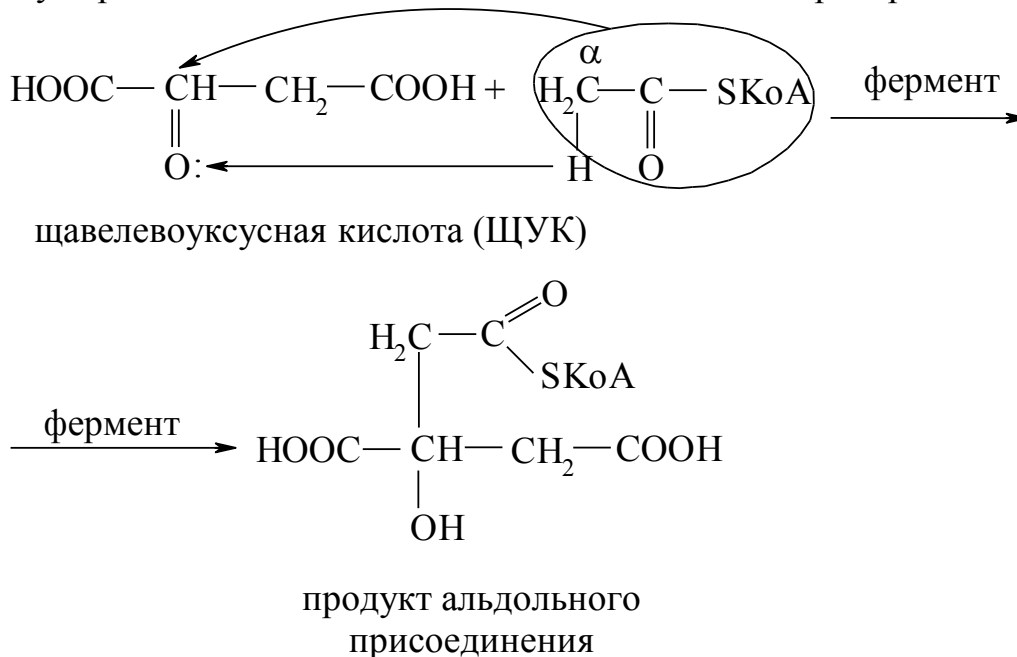
4. Кетокислоты – это соединения, содержащие одновременно карбоксильную и кетонную группы. Им присущи свойства по карбоксильной группе такие же, как и гидроксикислотам. Биологическая роль кетокислот в организме очень велика. Так, пировиноградная кислота (ПВК) является продуктом гликолиза. Благодаря наличию кетогруппы, которой характерна реакция восстановления, ПВК реагирует с редуцированной формой НАД ( $\text{НАДН} + \text{H}^+$ ) и превращается в конечный продукт гликолиза – молочную кислоту:



Пировиноградная кислота в условиях дыхания подвергается окислительному декарбоксилированию (свойство присущее группе  $-\text{COOH}$ ) и превращается в активную форму уксусной кислоты – ацетилкофермент А:



Продукт реакции включается в окислительный цикл трикарбоновых кислот:



Альдольное присоединение характерно кетонам при наличии СН-кислотности.

При гипоксии (недостатке кислорода) происходит восстановление пировиноградной кислоты в молочную под действием (НАДН + H<sup>+</sup>). Накопление молочной кислоты может отрицательно влиять на организм, в частности, ослаблять сокращение мышц – возникает характерная боль. Во время отдыха запасы кислорода возобновляются, и молочная кислота окисляется до ПВК.

α-Кетоглутаровая в цикле трикарбоновых кислот подвергается окислительному декарбоксилированию – образуется янтарная кислота, которая подвергается дальнейшим превращениям. В результате образуется тот субстрат, с которого начался цикл (ЩУК). α-Кетоглутаровая кислота принимает участие в различных процессах биосинтеза. Например, она может превращаться в глутаминовую кислоту, которая используется для биосинтеза белков.

Из кетокислот – пировиноградной, щавелевоуксусной и α-кетоглутаровой возможно частичное образование заменимых аминокислот из жиров, т.к. эти кетокислоты легко аминируются и переаминируются.

Оксокислоты способны присоединять амины (аминокислоты), образуя имины (основание Шиффа), являющиеся промежуточными продуктами во многих ферментативных процессах, в частности, в процессах биосинтеза α-аминокислот.

Реакция получения имина протекает по механизму нуклеофильного присоединения (свойство оксогруппы).

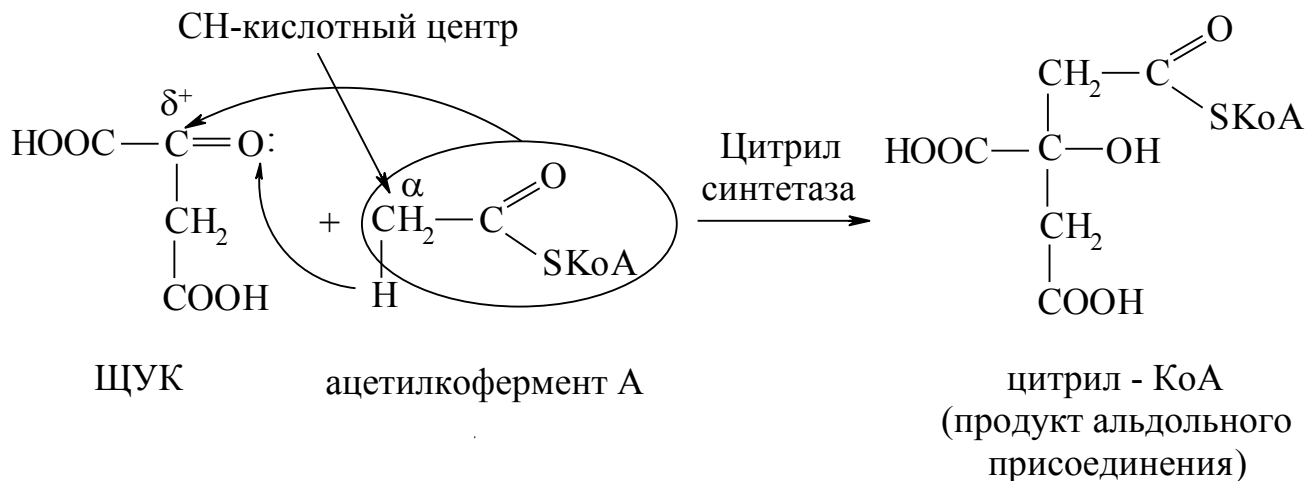
Таким образом, кетокислоты участвуют как в процессах обмена энергии в организме, так и в различных процессах биосинтеза.

В организме в любой клетке, ткани, органе одновременно протекают тысячи химических процессов и реакций, чрезвычайно разнообразных (окисление, гидратация, декарбоксилирование и др.), они звенья единого целого, они взаимосвязаны, сопряжены. При этом каждая из протекающих реакций

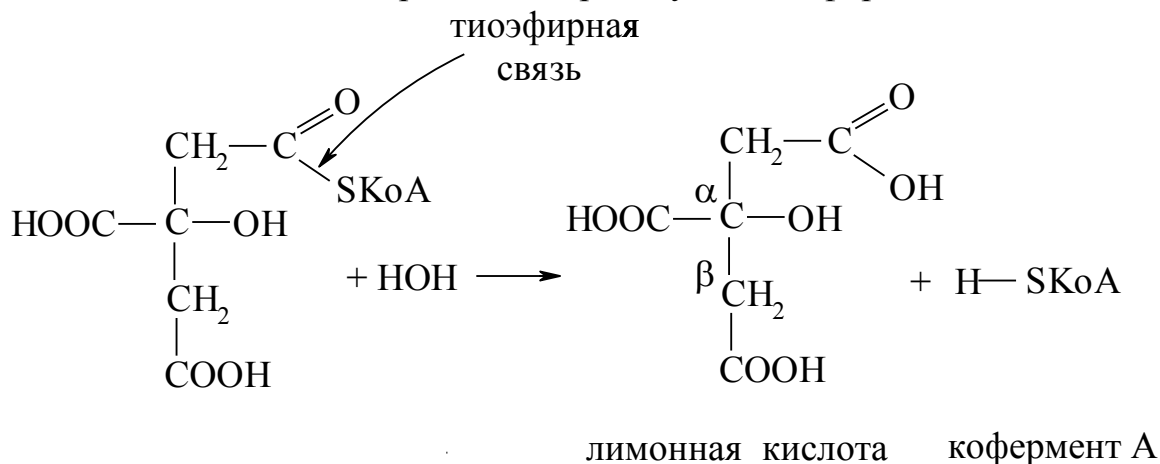
обусловлена строением органического соединения, которым определяются химические свойства этого соединения.

Для примера рассмотрим цикл трикарбоновых кислот. Он состоит из следующих стадий:

1. Биосинтез лимонной кислоты из ЦУК и ацетилкофермента А:



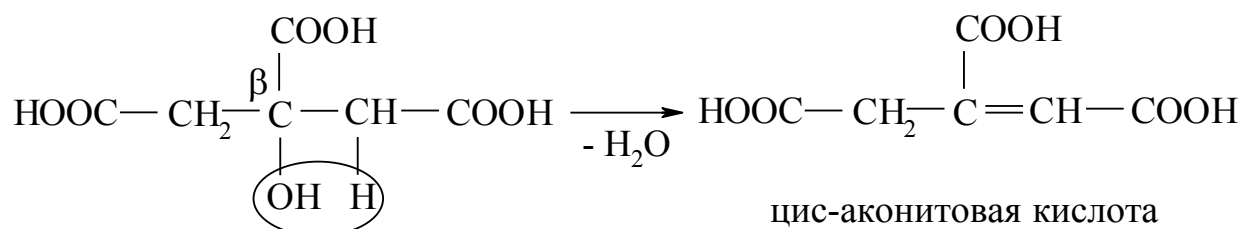
Эта реакция протекает по типу альдольного присоединения, что характерно для кетонов (кетокислот) при взаимодействии с тиоэфиром карбоновой кислоты. Полученное соединения подвергается гидролизу по тиоэфирной связи:



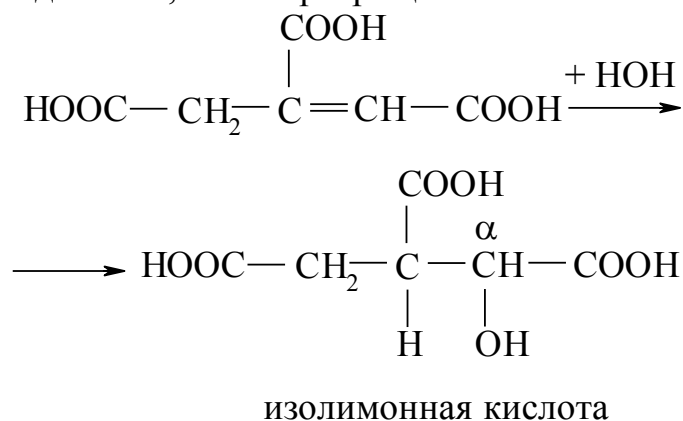
2. Образование изолимонной кислоты из лимонной.

Лимонная кислота относится к β-гидроксикислотам, а изолимонная – к α-гидроксикислотам.

Процесс протекает ступенчато: вначале образуется непредельная кислота, а из неё путём гидратации – изолимонная. Образование непредельной кислоты происходит путём дегидратации лимонной кислоты по типу β-гидроксикислот (внутримолекулярная дегидратация):



К цис-аконитовой кислоте присоединяется молекула воды по механизму электрофильного присоединения, и она превращается в изолимонную:

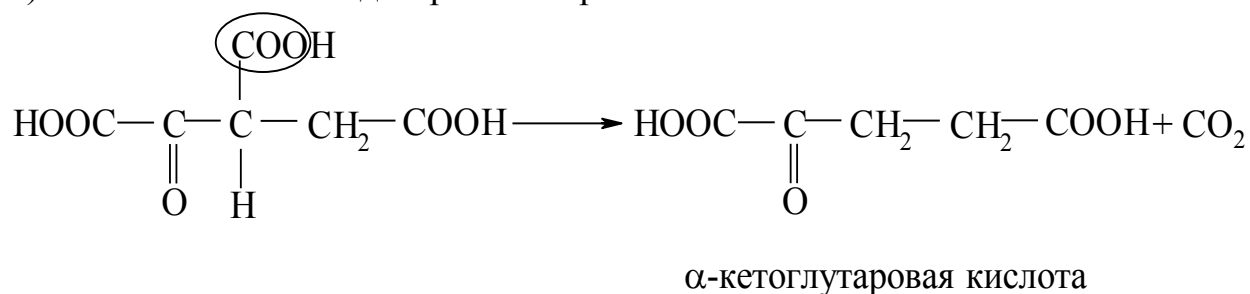


3. Образование из изолимонной кислоты  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты:

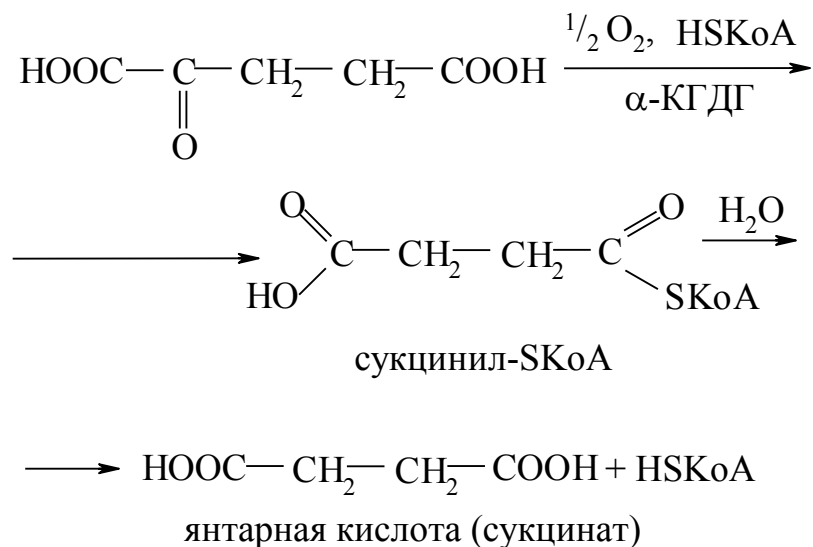
а) изолимонная кислота окисляется по типу одноатомных спиртов:



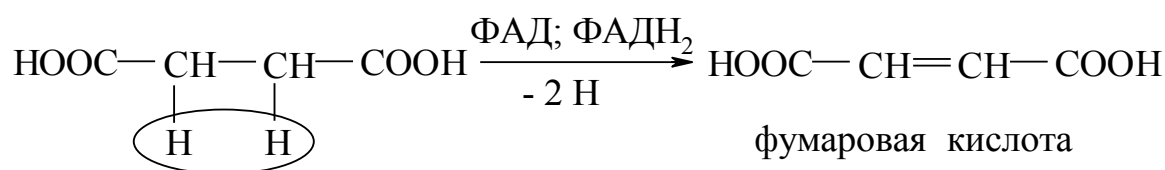
б) восстановительное декарбоксилирование:



4. Образование из  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты фумаровой кислоты:  
 а) окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты:

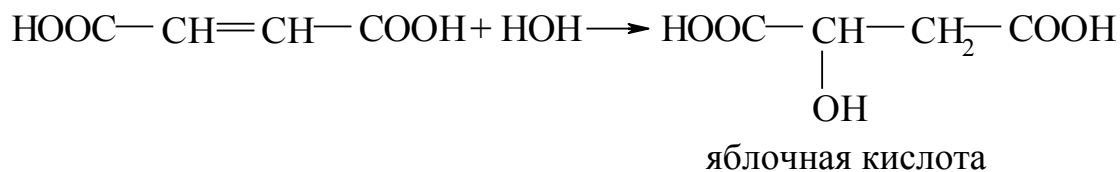


- б) дегидрирование янтарной кислоты по типу реакции дегидрирования алканов:

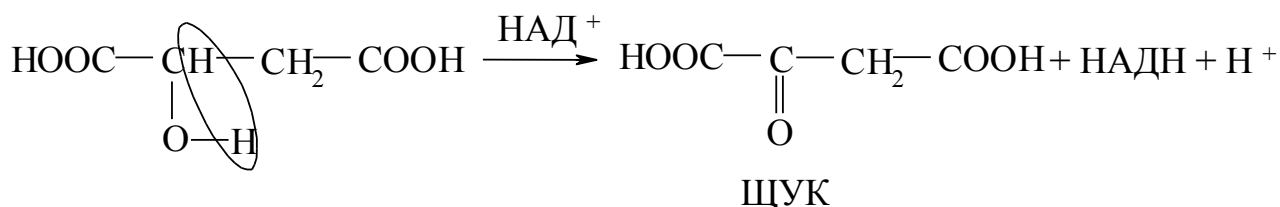


5. Образование из фумаровой кислоты ЦУК:

- а) гидратация фумаровой кислоты с образованием яблочной кислоты



- б) окисление яблочной кислоты до ЦУК:

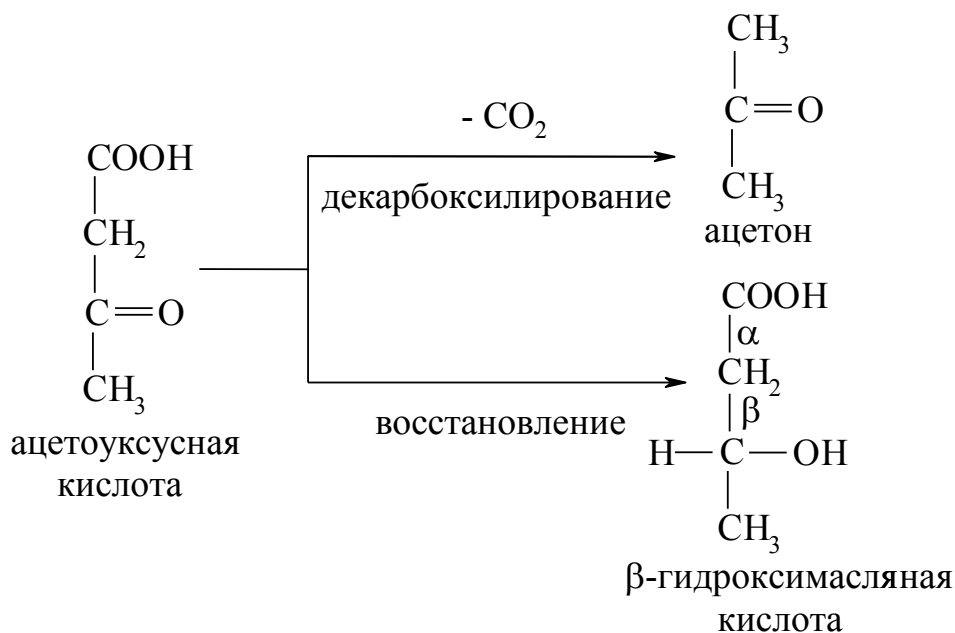


Итак, в цикле трикарбоновых кислот, который играет решающую роль в обеспечении организма энергией, протекают простые реакции: альдольное присоединение, гидролиз, гидратация, окисление по типу одноатомных спиртов,

декарбоксилирование, дегидрирование. Эти реакции характерны кетонам, кислотам, спиртам.

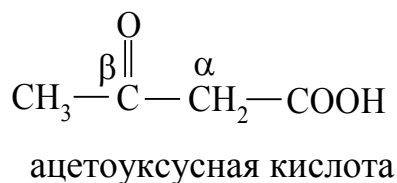
5. Важным продуктом обмена является активная форма ацетоуксусной кислоты, т.е. ацетоацетил-КоА, который вступает в различные реакции обмена. Биосинтез свободной ацетоуксусной кислоты происходит сложным путём в печени из ацетоацетил-КоА и ацетил-КоА под влиянием фермента.

При тяжёлых формах диабета усиливается расщепление жиров, а ресинтез снижается и в больших количествах образуется ацетил-КоА, за счёт этого ацетоуксусная кислота накапливается. Часть её декарбоксилируется, образуя ацетон, а также она восстанавливается до β-гидроксимасляной кислоты:

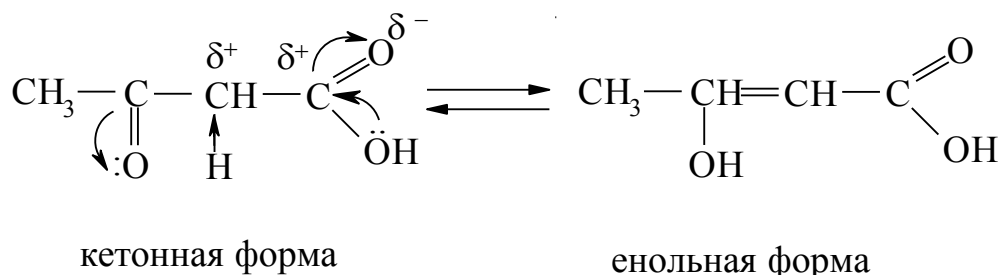


Все эти три вещества, т.е. ацетоуксусная кислота, β-гидроксимасляная кислота и ацетон, объединяют по названию кетоновых (ацетоновых) тел. Накопление кислых продуктов приводит к сдвигу pH крови и других тканей в кислую сторону, т.е. к ацидозу, который вызывает ряд осложнений в организме. Поэтому изучают способность организма к нейтрализации кислых продуктов. С этой целью определяют резервную щёлочность, т.е. способность крови нейтрализовать кислоты.

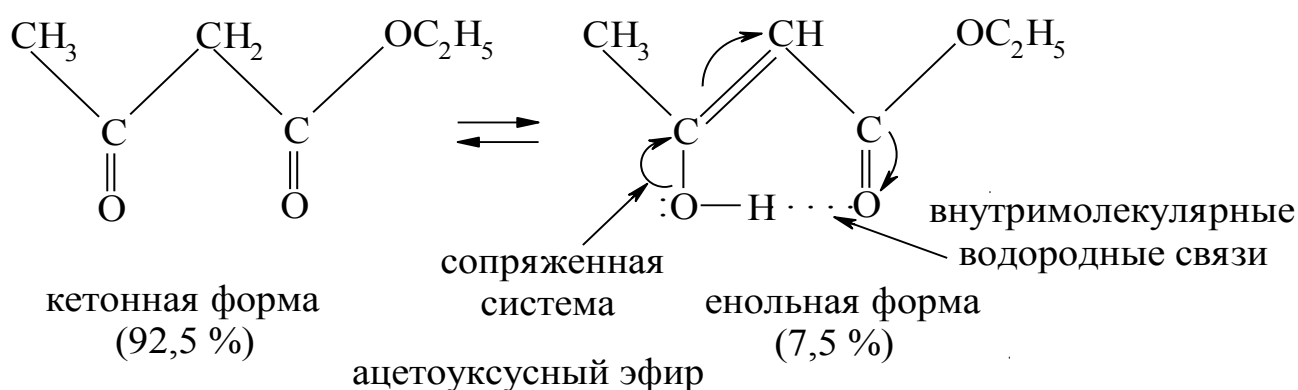
6. В ацетоуксусной кислоте находятся две функциональные группы (карбоксильная и кетогруппа), расположенные достаточно близко друг от друга и оказывают взаимное влияние.



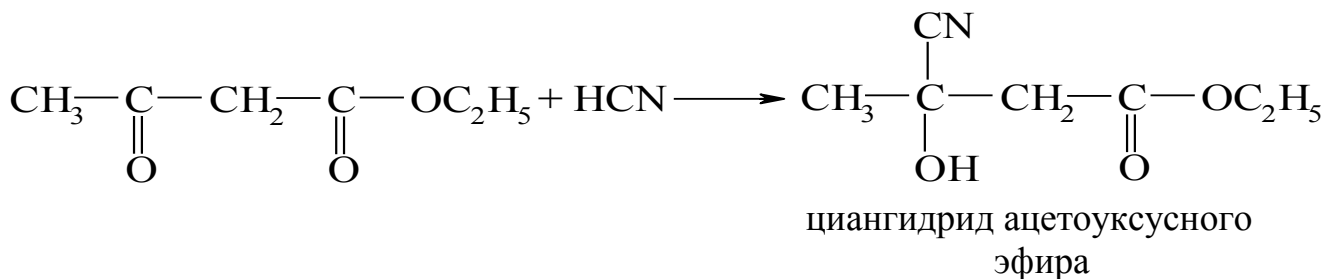
Обе функциональные группы электроноакцепторы. В результате, в  $\alpha$ -положении появляется СН-кислотный центр, на котором возникает дефицит электронной плотности, за счёт этого  $\alpha$ -водородный атом приобретает протонную подвижность (СН-кислотность), что приводит к кето-енольной таутомерии:



Кетонная форма существует в равновесии с енольной формой, которая термодинамически менее выгодна, чем кетонная. Однако разница в энергии может стабилизироваться за счёт возникновения в молекуле сопряжения и внутримолекулярных водородных связей. Такая стабилизация имеет место в енольной форме этилового эфира ацетоуксусной кислоты:



В кетонной форме ацетоуксусный эфир вступает в типичные реакции нуклеофильного присоединения:

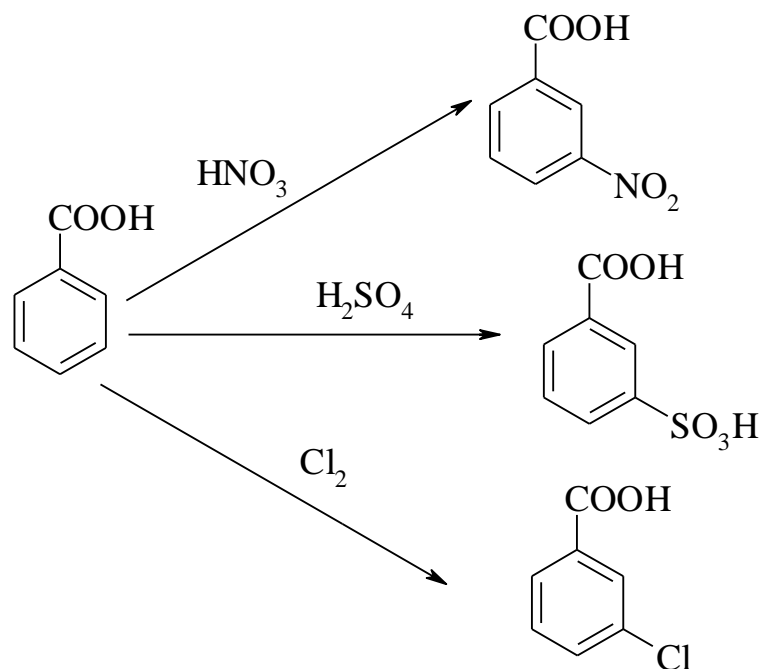


Наличие енольной формы подтверждается реакцией с хлоридом железа (III), служащей качественной пробой для обнаружения енольного фрагмента – енол даёт с  $\text{FeCl}_3$  характерное фиолетовое окрашивание.

Бензойная кислота содержится во многих ягодах, плодах, травах. Она способна вступать в реакцию электрофильного замещения. Карбоксильная группа



является заместителем II-го рода и поэтому ориентирует электрофил в мета-положение:

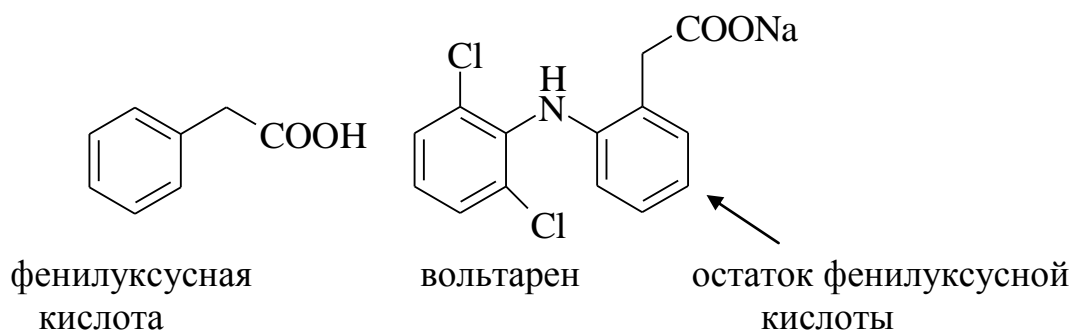


Бензойная кислота является одним из старейших медикаментов. Обладает местно-раздражающим и антисептическим действием, применяется как наружное противомикробное и фунгицидное средство. Применяется внутрь в виде соли натрия как отхаркивающее. В организме человека бензойная кислота является конечным продуктом окисления жирных кислот с непарным числом атомов углерода. Бензойная кислота существует и в связанном виде: например в моче человека и травоядных животных она находится в виде гиппуровой кислоты. Гиппуровая кислота  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{COOH}$  состоит из остатков бензойной и аминоксусной кислот, образуется при дезинтоксикации ароматических веществ.

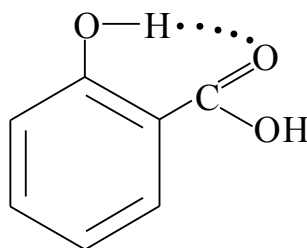
При введении в бензольное кольцо различных химических групп (амино-, нитро- и других) образуются замещённые ароматические кислоты.

Восстановление о-нитробензойной кислоты приводит к образованию о-аминобензойной или антралиновой кислоты – важнейшего вещества для синтеза многих лекарственных препаратов (фуросемид).

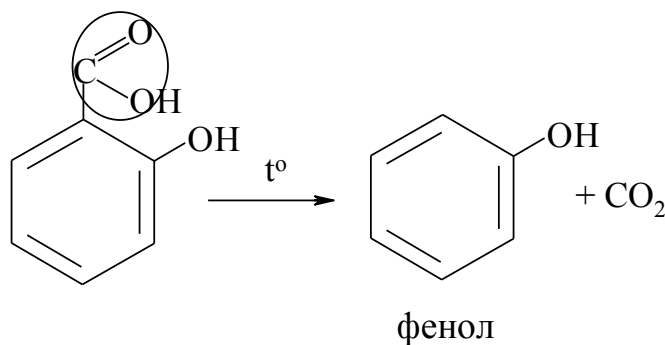
Введение в молекулу бензойной кислоты конструктивных фрагментов глицина, пиразола, пиридина позволяет предположить, что эти производные будут проявлять противовоспалительное, анальгетическое действие, так как объединение в одной молекуле двух биологически активных центров с помощью катионно-анионной связи даёт возможность усилить действие составных частей, повысить растворимость. Некоторые ароматические кислоты содержат карбоксильную группу в боковой цепи (фенилуксусная кислота). И бензойная и фенилуксусная кислоты являются важнейшими продуктами метаболизма, входят в состав многих лекарственных препаратов, например «золотым стандартом» при лечении воспалительных процессов является диклофенак натрия (вольтарен).



7. Салициловая (о-гидроксibenзойная) кислота – одна из трёх изомерных гидроксibenзойных кислот, относящихся к группе фенолокислот. Она значительно более сильная, чем бензойная. Это связано с образованием внутримолекулярной водородной связи, которая способствует стабилизации карбоксилат-аниона и, следовательно, приводит к возрастанию кислотности:



Подобно другим α-оксикислотам салициловая кислота при нагревании легко декарбоксилируется с образованием фенола:

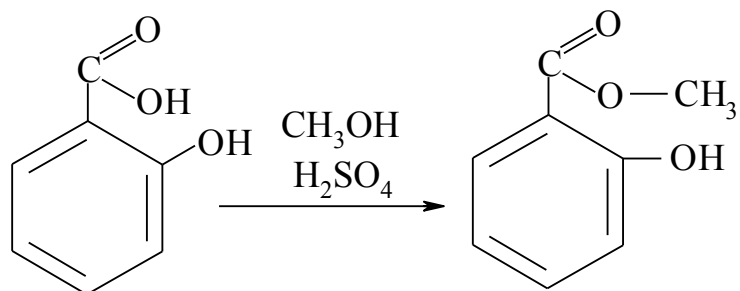


Салициловая кислота растворима в воде. Она даёт фиолетовое окрашивание с  $\text{FeCl}_3$ , что свидетельствует о наличии свободного фенольного гидроксила в салициловой кислоте. Она обладает обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным действием. Салициловой кислоте присущи сильные местнораздражающие свойства, поэтому она применяется только наружно.

С химической точки зрения производные салициловой кислоты (салицилаты) являются в основном сложными эфирами, полученными с использованием обеих функциональных групп.

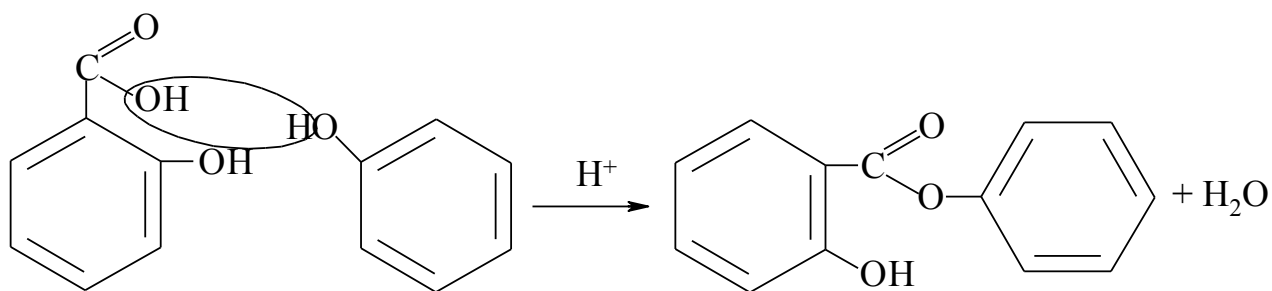
При нагревании салициловой кислоты с метиловым спиртом в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  образуется метилсаликат, который представляет собой бесцветную

жидкость с ароматным запахом, обладает раздражающим, болеутоляющим и противовоспалительным действиями. Применяется для растираний и компрессов (с растительным маслом при суставном ревматизме).



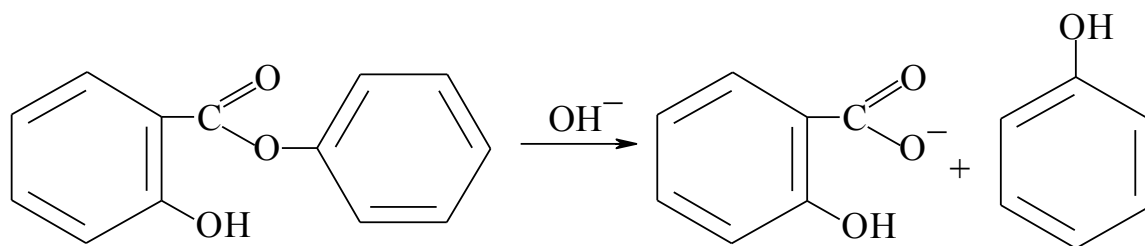
метилсалицилат

Фенилсалицилат (салол) является сложным эфиром салициловой кислоты и фенола:



салол (фенилсалицилат)

Фенилсалицилат, проходя через желудок не изменяется, а в щелочной среде кишечника омыляется с образованием соли салициловой кислоты и фенола, которые и определяют лечебное действие:

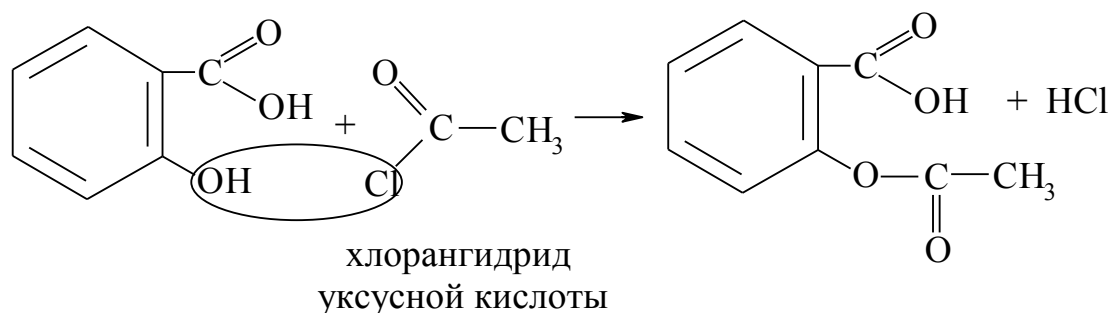


ион фенилсалицилата

фенол

Используя способность фенилсалицилата не растворяться в желудке, его часто используют как материал для покрытия таблеток, чтобы в случае необходимости они не изменялись в желудке и выделили ингредиенты в кишечнике. Используется салол как антисептическое средство при кишечных заболеваниях.

По фенольному гидроксилу салициловая кислота образует сложные эфиры с кислотами. Сложный эфир салициловой кислоты с уксусной кислотой (аспирин) получается при взаимодействии салициловой кислоты с ангидридом или хлорангидридом уксусной кислоты:



Препарат представляет собой белый кристаллический порошок со слабым запахом, слабокислого вкуса, малорастворим в воде. Обладает жаропонижающим действием и анальгезирующей активностью. Применяется в виде порошков и таблеток. Часто комбинируется с другими анальгетиками (аскофен, цитрамон и др.).

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

#### Задание №1

1. Назовите сложный эфир салициловой кислоты с фенолом:

- А. Фенацетин
- В. Салол
- С. Аспирин.

2. При нагревании какой из приведенных оксикислот образуется лактид?

- А.  $\gamma$ -Оксикапроновой
- В.  $\beta$ -Оксимасляной
- С.  $\alpha$ -Оксивалерьяновой.

3. Какой из приведенных кислот характерна реакция образования сложных эфиров по обеим функциональным группам?

- А. Пировиноградной
- В. Ацетоуксусной
- С. Гликолевой.

Эталоны ответов: 1-В; 2-С; 3-С.

#### Задание №2

1. Какое соединение образуется при нагревании  $\beta$ -гидроксимасляной кислоты?

- А. Лактид
- В. Лактон

С. Непредельная кислота.

2. Какая из приведенных кислот не образует энантиомеров?

А. ЩУК

В.  $\alpha$ -Гидроксимолочная

С. Яблочная.

3. Какой реагент используют для обнаружения ацетона в моче?

А. Раствор соли хлорида железа (III)

В. Йод в присутствии щелочи

С. Формальдегид, раствор NaOH, раствор  $\text{CuSO}_4$

Эталоны ответов: 1-С; 2-А; 3-В.

### Задание №3

1. Какая из приведённых кислот не обладает оптической активностью?

А.  $\beta$ -Гидроксимасляная

В. Мезовинная

С. Яблочная.

2. По какому механизму протекает реакция взаимодействия галогеноводорода с гидроксикислотой?

А. Нуклеофильное присоединение

В. Электрофильное замещение

С. Нуклеофильное замещение.

3. Какой из приведённых кислот характерна реакция восстановления?

А. Ацетоуксусная

В. Гликолевая

С.  $\beta$ -Гидроксимасляная.

Эталоны ответов: 1-В; 2-С; 3-А.

### Тема

## ***Углеводы. Строение и химические свойства моносахаридов***

**Актуальность темы.** Углеводы составляют большую группу биологически важных веществ, имеющих чрезвычайно широкое распространение в природе. Углеводы участвуют в обмене веществ и энергии в организме человека и животных. Являясь основным компонентом пищи, углеводы поставляют большую часть энергии, необходимой для жизнедеятельности (более половины энергии у человека образуется за счет углеводов). Моносахариды являются структурными компонентами животного крахмала – гликогена, гепарина и других важнейших биополимеров, образуются в процессе метаболизма и участвуют в процессах биологического окисления.

**Общая цель:** сформировать знания особенностей строения и химического поведения важнейших моносахаридов и их производных, обладающих биологической активностью.

### **Конкретные цели**

1. Интерпретировать зависимость реакционной способности моносахаридов от природы химической связи и взаимного влияния атомов в молекуле.
2. Прогнозировать основные свойства моносахаридов, связанные с наличием в них карбонильной и гидроксильной групп.
3. Делать выводы относительно существования моносахаридов в различных таутомерных формах, которые влияют на их реакционную способность и дают возможность лабораторного определения моносахаридов в биологических жидкостях.

### **Теоретические вопросы**

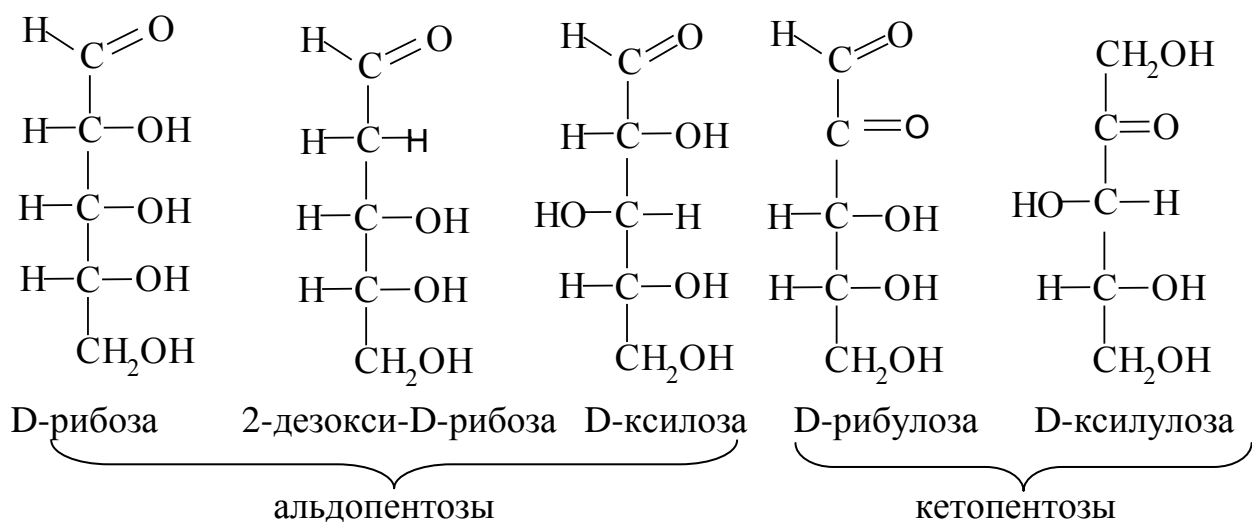
1. Классификация углеводов. Изомерия. Таутомерные формы моносахаридов. Мутаротация.
2. Химические реакции моносахаридов с участием карбонильной группы: окислительно-восстановительные реакции (качественные на обнаружение альдегидной группы).
3. Образование гликозидов, их роль в построении олиго- и полисахаридов, нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Фосфорные эфиры глюкозы и фруктозы, их значение в метаболических превращениях углеводов.
4. Аскорбиновая кислота как производное гексоз, биологическая роль витамина С.

1. Углеводы составляют обширную группу соединений, которые делят на простые и сложные. Простые углеводы не способны гидролизаться с образованием более простых углеводов, их называют *моносахаридами*.

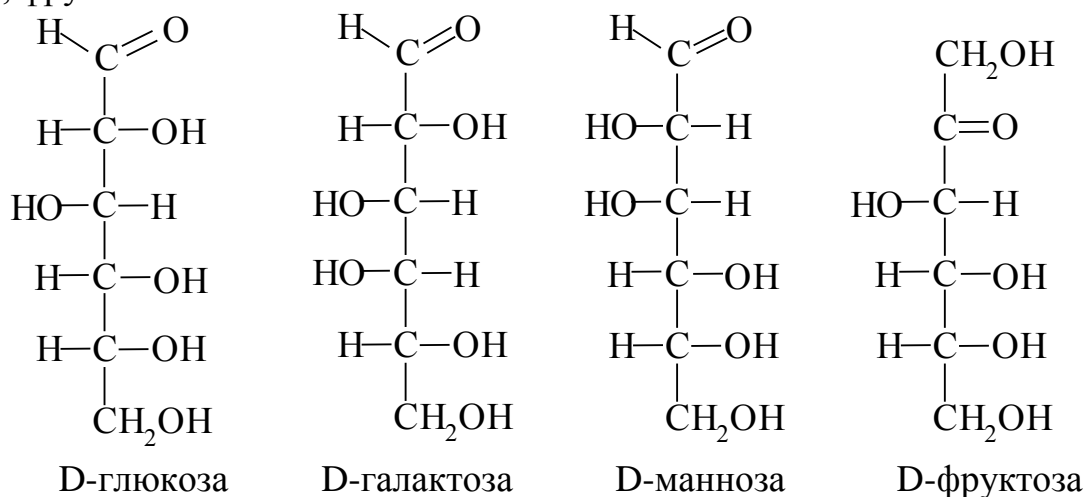
Моносахариды с химической точки зрения относятся к гетерофункциональным соединениям, т.к. в их молекулах одновременно содержатся одна оксогруппа (альдегидная или кетонная) и несколько гидроксильных групп.

Моносахариды, содержащие альдегидную группу называются *альдозами*, моносахариды, содержащие кетонную группу – *кетозами*.

В зависимости от длины углеродной цепи (3-10 атомов) моносахариды делятся: на триозы, тетразы, пентозы, гексозы, гептозы и т.д. Таким образом, моносахариды классифицируют с учетом двух признаков: природы оксо-группы и длины углеродной цепи. В природе наиболее распространены пентозы и гексозы. Представителями пентоз являются 2-дезоксирибоза, ксилоза, рибулоза, ксилулоза:

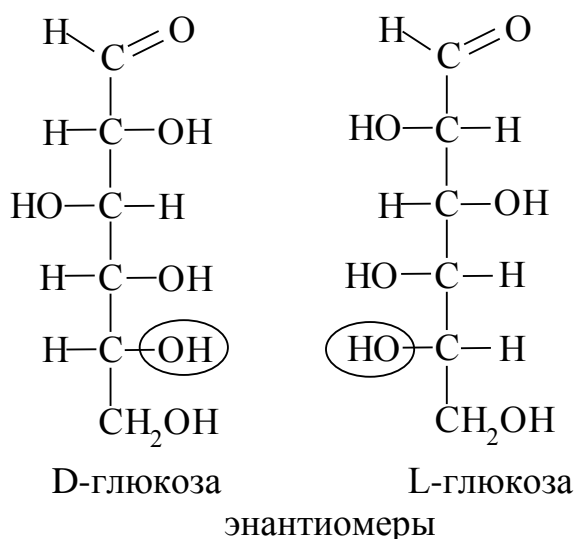


Важнейшими представителями гексоз являются глюкоза, галактоза, манноза, фруктоза:



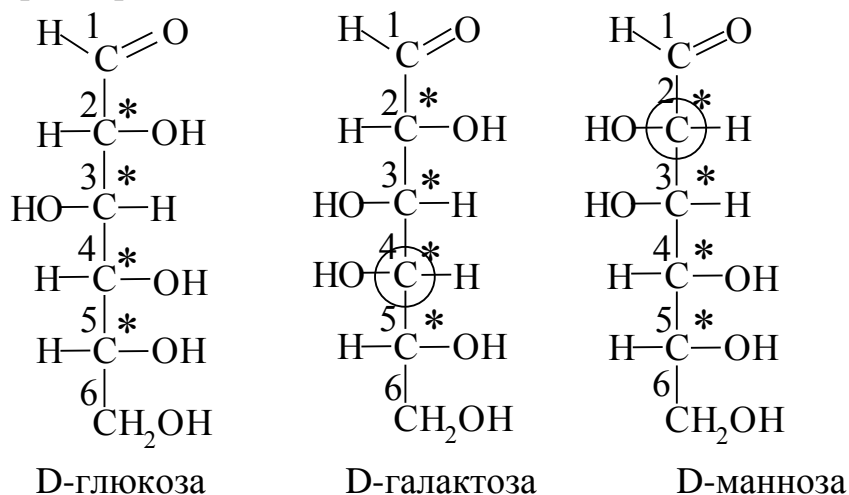
Большое значение углеводы имеют для некоторых жизненно важных органов. Так, функции головного мозга примерно на 80-85% обеспечиваются энергией за счет окисления глюкозы.

Моносахариды – соединения с неразветвленной цепью. Казалось бы, количество изомеров должно быть невелико. Однако, наличие в молекулах моносахаридов нескольких хиральных центров служит причиной существования большого числа стереоизомеров. Например, в альдогексозах имеется 4 хиральных центра  $\text{CH}_2\text{OH} - (*\text{CHOH})_4\text{CHO}$  и, следовательно, этой формуле соответствует 16 стереоизомеров ( $2^4$ ), т.е. 8 пар энантиомеров, отличающихся друг от друга по строению как предмет и его изображение в зеркале. Энантиомеры имеют одинаковые физические и химические свойства, за исключением знака вращения плоскости поляризации света. У них значения величины угла одинаковы, но противоположно его направление: один – левовращающий (-), другой – правовращающий (+). Принадлежность к D- или L- стереохимическому ряду определяется путем сравнения конфигурации последнего хирального атома углерода, с конфигурацией хирального центра в D- или L- в глицериновом альдегиде:



Подавляющее большинство моносахаридов принадлежат к D-ряду. Живые организмы не узнают и не умеют перерабатывать L-глюкозу.

Изомеры, имеющие разное расположение гидроксильных групп, не являющиеся зеркальным изображением один другого и обладающие различными физическими и химическими свойствами, называются диастереомерами. Например, диастереомерами глюкозы являются галактоза и манноза:

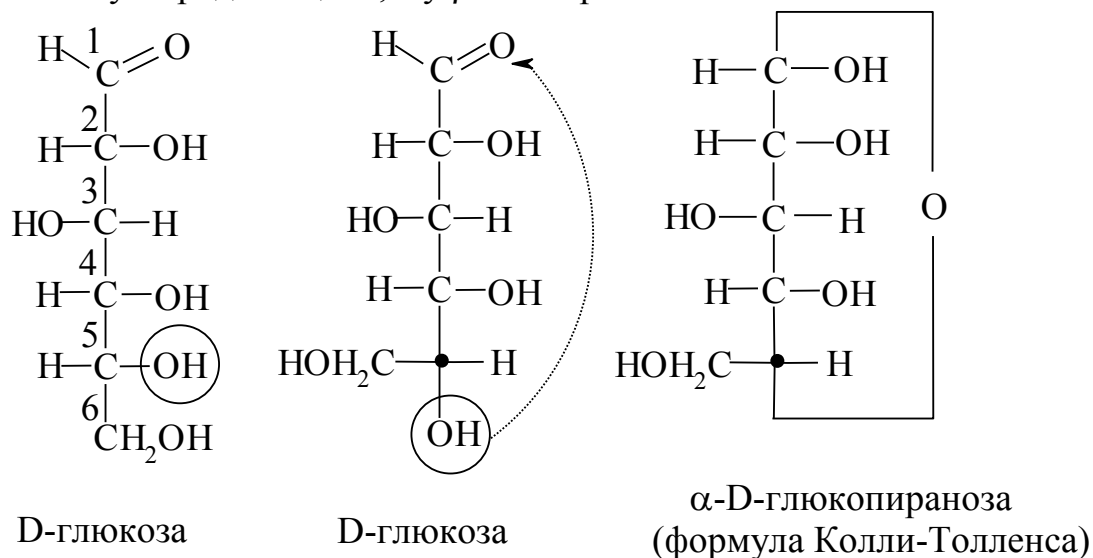


Для изображения моносахаридов с открытой незамкнутой цепью на плоскости используют проекционные формулы Фишера. Однако, как показали исследования, в частности А.А. Колли и Б. Толленса, моносахариды могут находиться в циклической форме. Альдегидная или кетонная формы являются лишь одной из таутомерных форм моносахаридов и что большинство сахаридов находятся в виде таутомерных циклических форм, представляющих собой внутренние полуацетали многоатомных альдегидо- и кетонспиртов.

Сущность таутомерного перехода альдегидной и кетонной форм в циклическую заключается в образовании внутреннего полуацетала вследствие перемещения атомов водорода от гидроксила при пятом углеродном атоме к кислороду карбонильной группы. В результате между атомами углерода устанавливается связь через атом кислорода с образованием шестичленного или

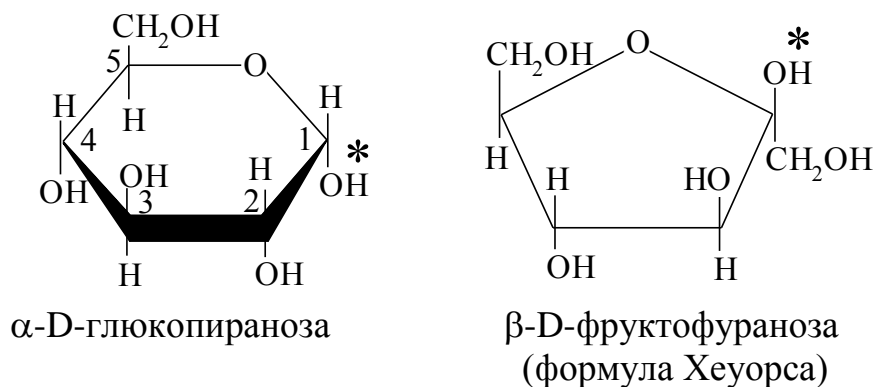


пятичленного цикла. При образовании циклической формы возникает еще один гидроксил, которого не было в открытой форме. Он называется полуацетальным и по свойствам отличается от остальных гидроксильных групп, т.к. во-первых, он находится в равновесии с карбонильной группой, а во-вторых, входит в состав так называемой полуацетальной группировки, в которой электронная плотность смещена к кислородному атому. Атом углерода, связанный с полуацетальным гидроксидом является хиральным, вследствие чего возможно существование еще двух циклических изомеров, называемых аномерами ( $\alpha$  и  $\beta$ ). В стереохимической формуле Колли-Толленса полуацетальная гидроксильная группа располагается справа от линии углеродной цепи, а у  $\beta$ -аномера – слева:



У альдогексоз в реакцию вступает преимущественно гидроксильная группа у  $C_5$ . При этом образуется термодинамически устойчивый шестичленный цикл, называемый пиранозным. Если вступает в реакцию гидроксил у  $C_4$ , то образуется пятичленный цикл, называемый фуранозным.

Моносахариды в циклической форме принято записывать формулами Хеуорса. Пиранозные и фуранозные циклы в формулах изображаются в виде плоских многоугольников, перпендикулярно плоскости рисунка. Полуацетальный гидроксил в  $\alpha$ -аномере расположен под плоскостью, а в  $\beta$ -аномере – над плоскостью:



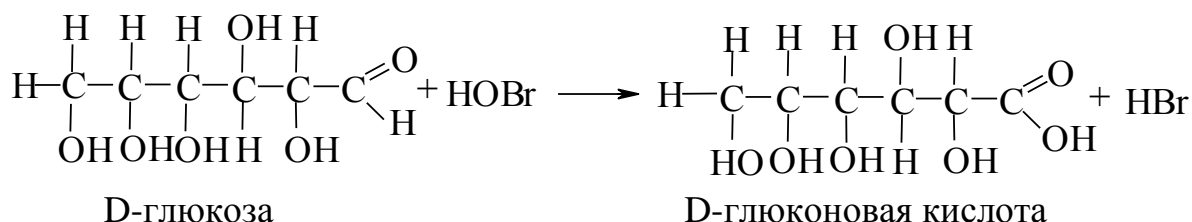
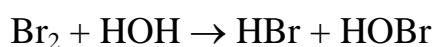
Изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света

растворами углеводов называется *мутаротацией*. Химическая сущность мутаротации состоит в способности моносахаридов к существованию в виде равновесной смеси таутомеров – открытой и циклических форм. Такой вид таутомерии называется *цикло-оксо-таутомерией*.

2. Наличие в молекулах моносахаридов различных функциональных групп, их способность к таутомерным превращениям обуславливает высокую реакционную способность и разнообразие химических свойств.

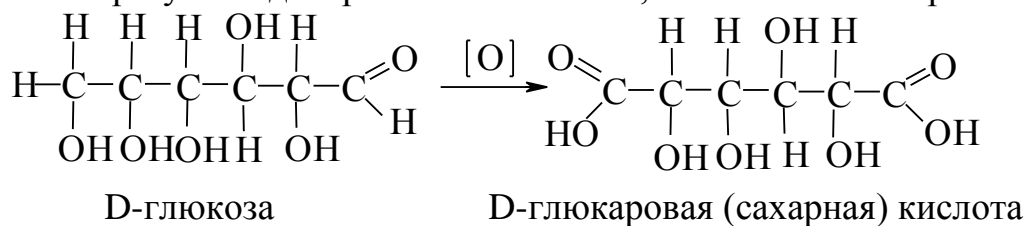
Проявляя свойства альдегидов, они способны окисляться. При этом в зависимости от силы окислителя образуются различные продукты.

При взаимодействии D-глюкозы с бромной водой (мягкий окислитель) можно окислить альдегидную группу в карбоксильную. При окислении D-глюкозы бромной водой с высоким выходом получается D-глюконовая кислота:

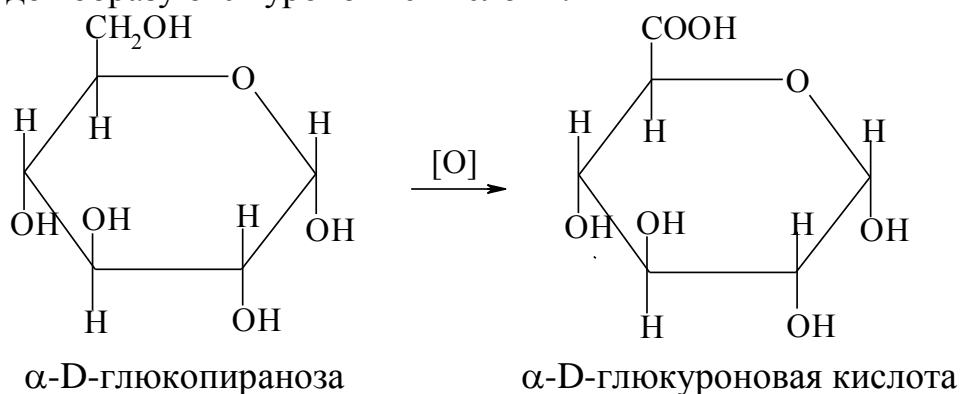


В медицине используется кальциевая соль глюконовой кислоты (кальция глюконат).

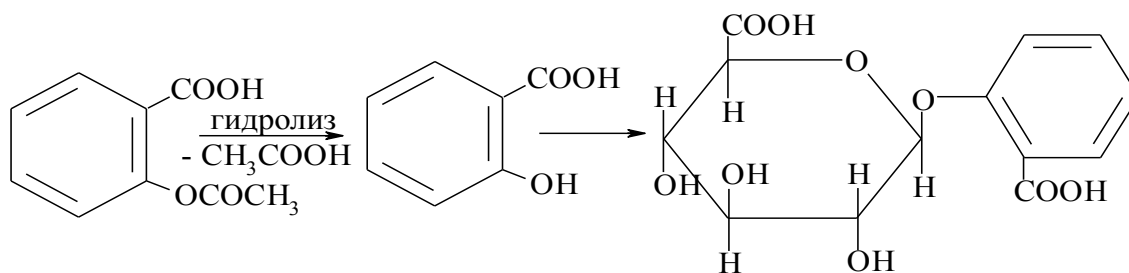
Более сильные окислители (например, разбавленная азотная кислота) превращают в карбоксил не только альдегидную, но и первичную спиртовую группу. При этом образуются дикарбоновые кислоты, называемые сахарными:



При окислении первично-спиртовой группы (у 6-го атома углерода) из моносахаридов образуются уроновые кислоты:



Уроновые кислоты выполняют важную биологическую функцию. Они выводят в виде растворимых глюкуронидов токсические вещества из организма.

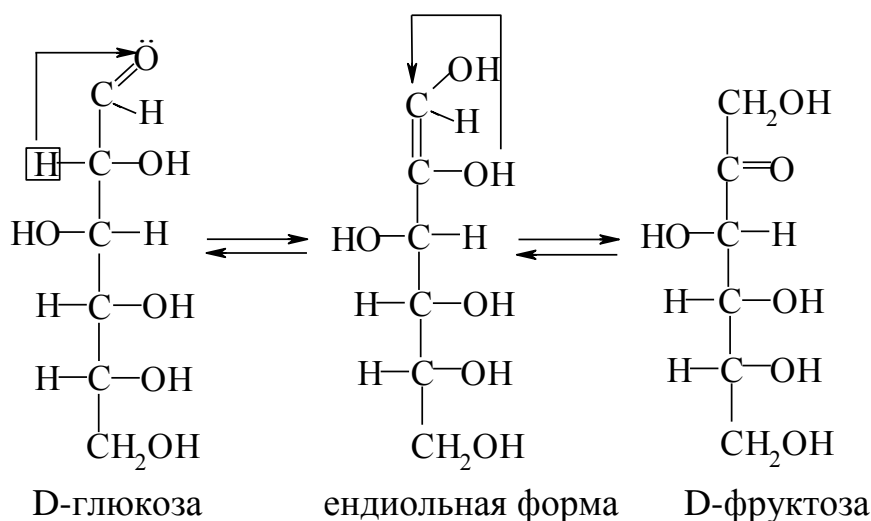


ацетилсалициловая  
кислота

салициловая кислота

выведение салициловой кислоты  
в форме О-глюкуронида

При отсутствии окислителей в слабощелочной среде имеет место кето-енольная таутомерия:

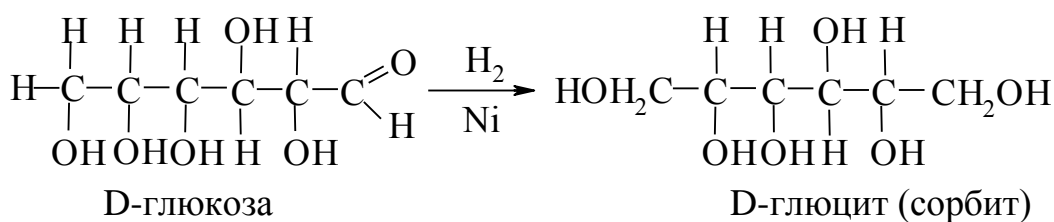


D-глюкоза

ендиольная форма

D-фруктоза

Проявляя свойства альдегидов, моносахариды способны восстанавливаться в присутствии металлического никеля до многоатомных спиртов:

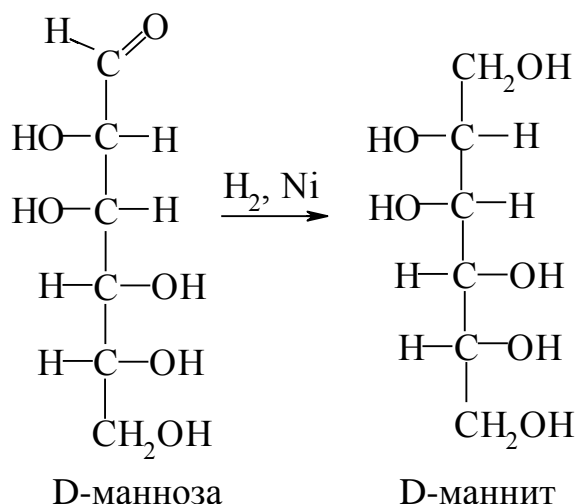


D-глюкоза

D-глюцит (сорбит)

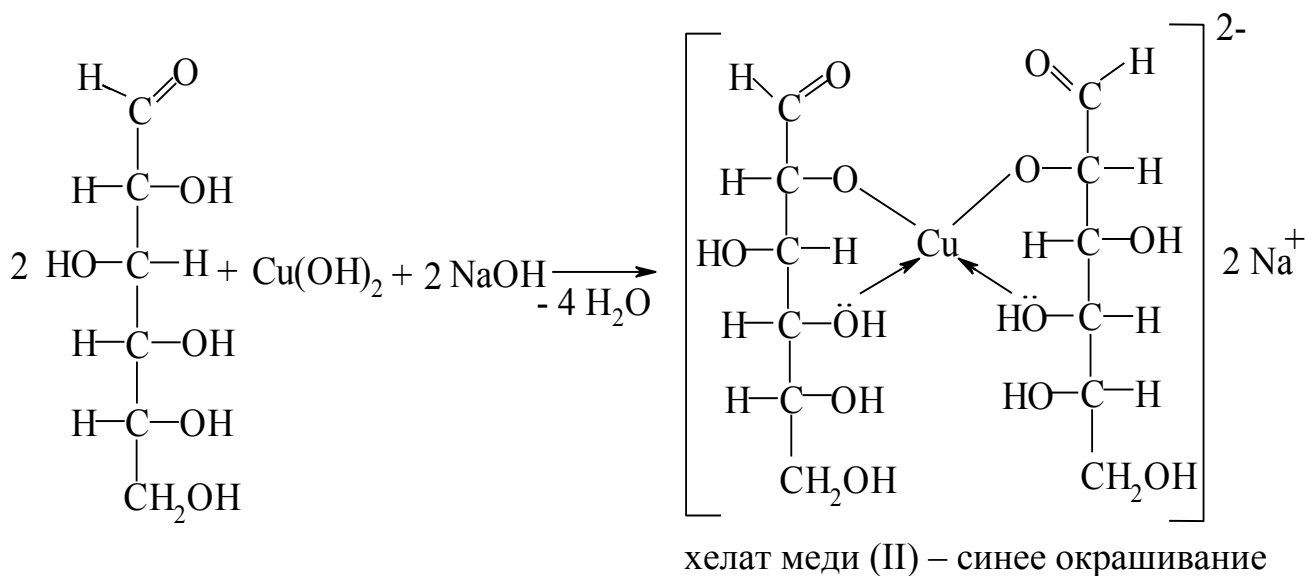
Из глюкозы таким способом может быть получен шестиатомный спирт – сорбит, применяющийся в качестве заменителя сахара для больных сахарным диабетом.

При восстановлении маннозы образуется маннит:



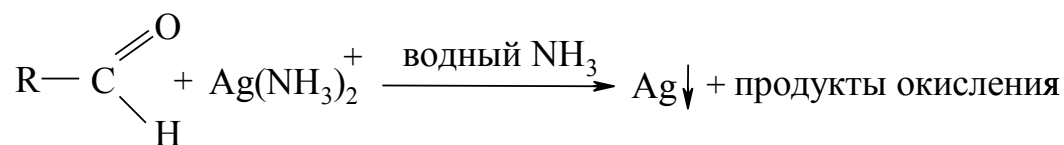
Моносахариды, имея несколько гидроксильных групп, проявляют свойства многоатомных спиртов.

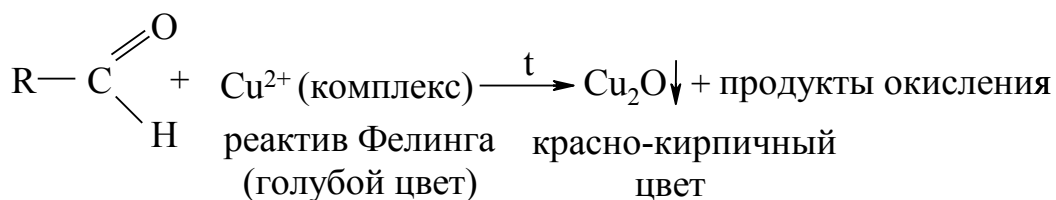
Они способны взаимодействовать с гидроксидами тяжелых металлов с образованием хелатных соединений, это качественная реакция на наличие нескольких гидроксильных групп:



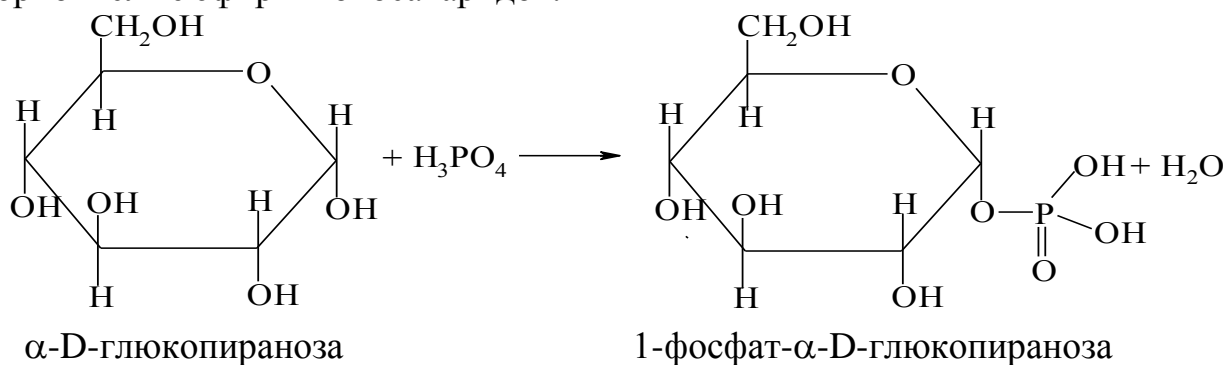
Качественными реакциями на альдозы является реакция «серебряного зеркала» (реактив Толленса) и реакция восстановления щелочного раствора тартратного комплекса меди(II) (реактив Фелинга).

Реактив Толленса:

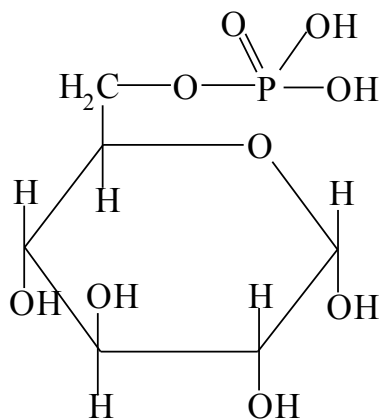




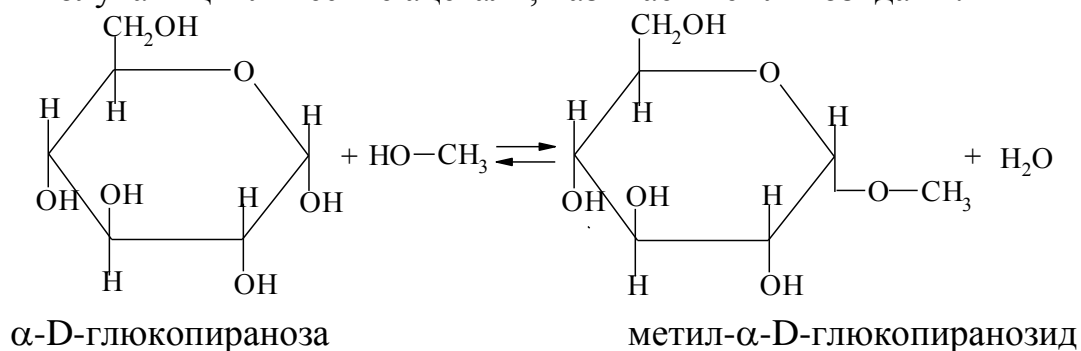
3. По спиртовым гидроксилам моносахариды образуют простые эфиры со спиртами и сложные эфиры с кислотами. Большое биологическое значение имеют фосфорнокислые эфиры моносахаридов:



Образование фосфатов моносахаридов является первой стадией биохимических их превращений. Метаболизм углеводов осуществляется с участием фосфатов моносахаридов. Например, при гидролизе гликогена глюкоза отщепляется в виде 1-фосфата, а при фосфорилировании глюкозы АТФ, получается 6-фосфат:

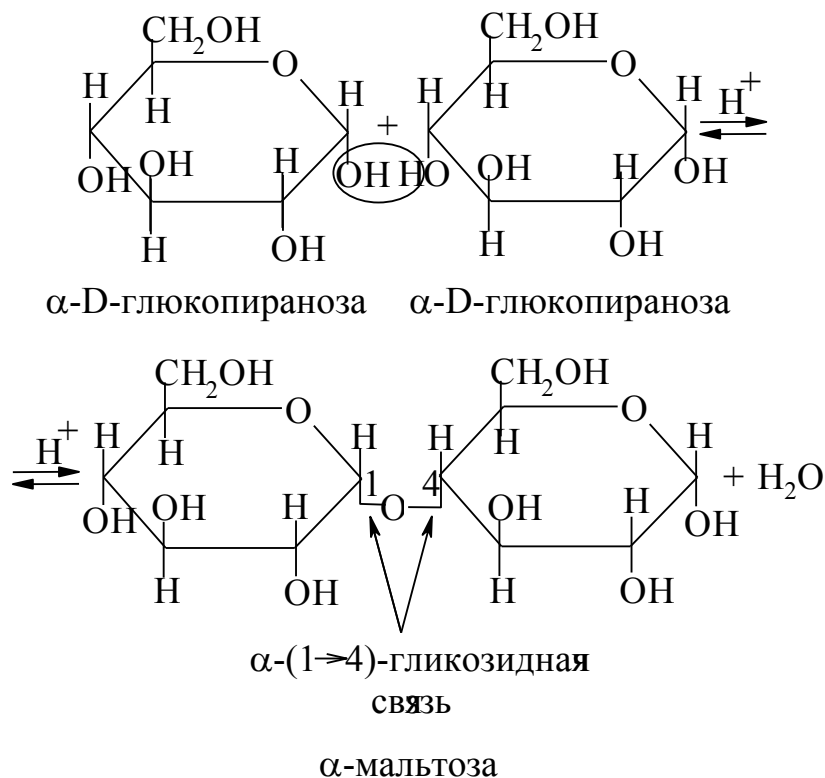


Высокая реакционная способность полуацетального гидроксила по сравнению с остальными гидроксильными группами позволяет в определенных условиях получать циклические ацетали, называемые гликозидами:

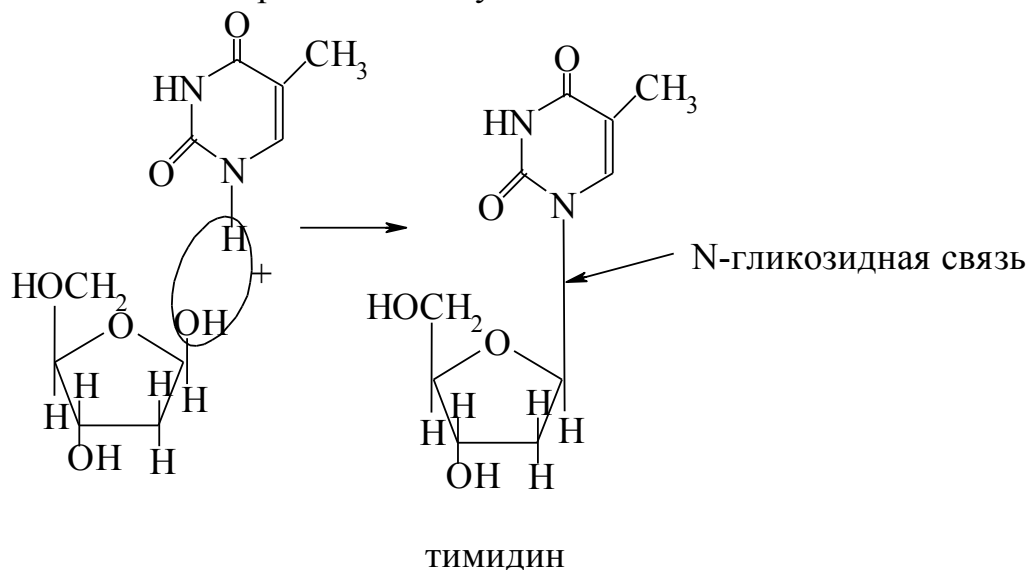


Как и все ацетали, гликозиды легко подвергаются гидролизу в кислой среде. Гидролиз гликозидов – фундаментальная реакция в химии углеводов. Она лежит в основе гидролитического расщепления полисахаридов, осуществляемого в организме. Гидролиз – это обратная реакция образования гликозида.

Молекулу гликозида формально можно представить состоящей из двух частей: сахарной и несахарной, называемой агликоновой. В роли гидроксилсодержащих агликонов выступают фенолы, стероиды и сами моносахариды:

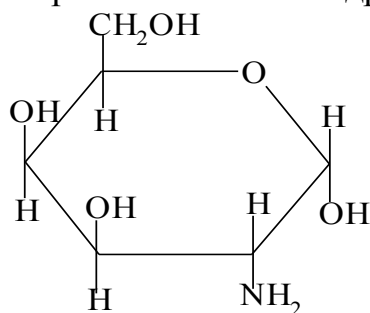


Гликозиды, образованные моносахаридами с NH-соединениями (например, с алифатическими, ароматическими гетероциклическими аминами) называют N-гликозидами. К ним принадлежат нуклеозиды:

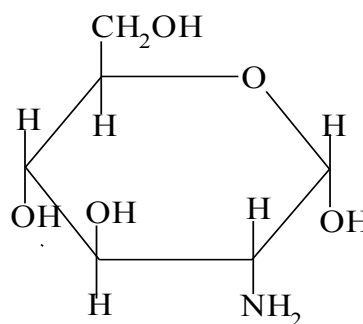


Некоторые природные гликозиды являются лекарственными препаратами.

Производными моносахаридов являются аminosахара, получаемые путем замещения во втором положении гидроксильной группы на аминогруппу:



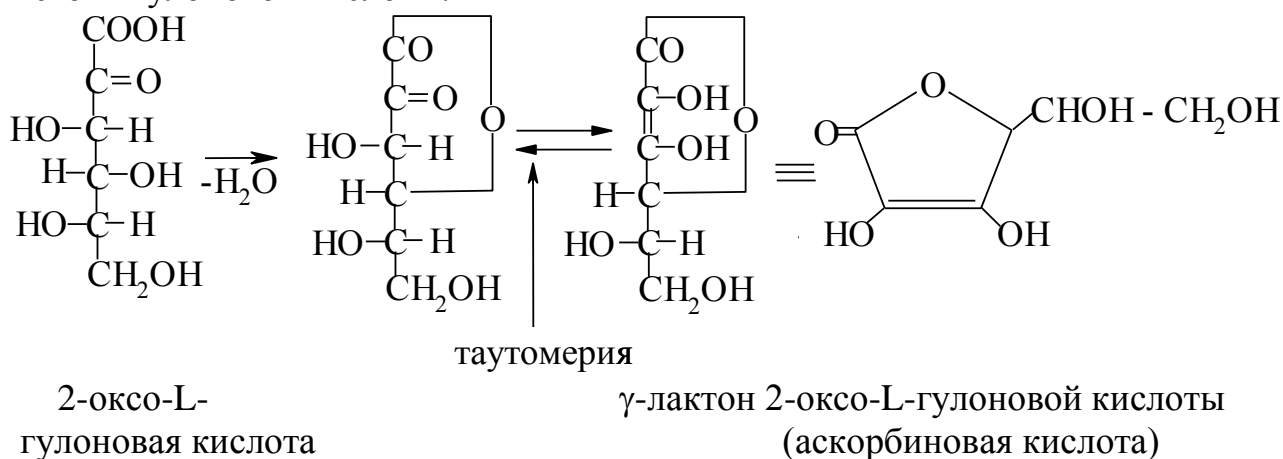
2-дезоксиг-2-амино-α-D-галактопираноза  
(галактозамин)



2-дезоксиг-2-амино-α-D-глюкопираноза  
(глюкозамин)

Аминосахара обладают сильными основными свойствами, образуя соли с кислотами, вступая в реакцию ацилирования. Ацилированные глюкозаминны входят в состав некоторых полисахаридов соединительной ткани. Например, N-ацетилглюкозамин входит в состав гиалуроновой кислоты, а N-ацетилгалактозамин – в состав хондроитинсульфатов.

4. Важное место среди производных моносахаридов занимает аскорбиновая кислота (витамин С – водорастворимый витамин), недостаток ее в пище вызывает различные заболевания (например, цингу), витамин С необходим для биосинтеза белков соединительной ткани (коллагенов). Аскорбиновая кислота – это γ-лактон 2-кетог-L-гулоновой кислоты:



Аскорбиновая кислота обладает сильными восстановительными свойствами. Образующаяся при ее окислении дегидроаскорбиновая кислота легко восстанавливается в аскорбиновую.

Этот процесс осуществляется в мягких условиях и обеспечивает некоторые окислительно-восстановительные реакции организме, например окисление α-аминокислоты пролина.

Недостаток аскорбиновой кислоты в пище вызывает у людей состояние, носящее название гиповитаминоза С. Оно характеризуется понижением

устойчивости организма к различным инфекционным заболеваниям, легкой утомляемостью, головными болями, потерей аппетита.

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

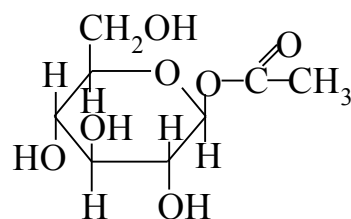
**Задание №1**

1. С помощью какой реакции можно доказать наличие альдегидной группы в молекулах моносахаридов?  
А. Реакция с  $\text{NaHSO}_3$   
В. Реакция с  $\text{CH}_3\text{I}$   
С. Реакция с  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  без нагревания  
D. Реакция с  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  при нагревании.
2. Укажите продукт реакции, который образуется при взаимодействии  $\beta$ -D-глюкопиранозы с метиловым спиртом:  
А. Метил- $\beta$ -D-глюкопираноза  
В. 1-метил- $\beta$ -D-глюкопираноза  
С. Метил- $\beta$ -D-глюкопиранозид  
D. Метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид.
3. Сколько хиральных атомов углерода имеет молекула галактозы?  
А. 4 Хиральных атома  
В. 1 Хиральный атом  
С. 2 Хиральных атома  
D. 3 Хиральных атома.

Эталоны ответов: 1-D; 2-C; 3-A.

**Задание №2**

1. Укажите пару диастереомеров:  
А. D-Глюкоза и D-фруктоза  
В. D-Глюкоза и D-галактоза  
С. D-Глюкоза и D-рибоза  
D. D-Глюкоза и D-ксилоза.
2. Какими свойствами обладают аминсахара?  
А. Основными  
В. Кислотными  
С. Амфотерными  
D. Нейтральными.
3. Какому соединению соответствует данная формула?  
А. Ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозид  
В.  $\alpha$ -D-Фруктозодифосфат





- С.  $\alpha$ -D-Глюкопираноза  
D.  $\alpha$ -D-Фруктоза.

Эталоны ответов 1-В; 2-А; 3-А.

### Задание №3

1. Какие основные реакции характеризуют химические свойства моносахаридов?
- А. Реакции полуацетального гидроксирования, гидролиза, окисления, восстановления  
В. Реакции полуацетального гидроксирования, аминирования, циклизации и  
С. Окисление и восстановление альдоз и кетоз  
D. Реакции полуацетального гидроксирования с образованием гликозидов, *O*-гликозидов, *N*-гликозидов и *S*-гликозидов; реакции с участием карбонильной группы (окисление, восстановление, фосфорилирование).
2. Какую роль выполняет в организме глюкуроновая кислота?
- А. Промежуточный продукт обмена углеводов  
В. Энергетическое вещество  
С. Структурный мономер гетерополисахаридов и иммунных белков  
D. Элемент парных соединений обезвреживания токсических веществ и структурный мономер гетерополисахаридов.
3. Что такое внутренний полуацеталь?
- А. Продукт внутримолекулярного взаимодействия альдегидной или кетонной группы со спиртовой  
В. Продукт восстановления альдегидной или кетонной группы моносахарида  
С. Продукт взаимодействия альдегида или кетона со спиртом  
D. Продукт окисления углеводов до кислот.

Эталоны ответов: 1-D; 2-D; 3-А.

### Тема

## ***Полисахариды***

**Актуальность темы.** В организме человека и животных содержание углеводов составляет около 2 %. Среди них несколько десятков моносахаридов и тысячи олиго- и полисахаридов. Основными являются моносахарид глюкоза и гомополисахарид гликоген, образованный остатками глюкозы. Все остальные олиго – и полисахариды образованы из различных моносахаридов и редко встречаются в свободном состоянии. В основном они входят в состав гликопротеинов.

Углеводы выполняют различные функции, среди которых наиболее важна энергетическая. За счёт углеводов обеспечивается 50-60 % энергетической потребности организма. Углеводы могут окисляться в аэробных и анаэробных условиях. Гликоген выполняет функцию энергетического депо.

Структурирующую роль в организме выполняют гетерополисахариды (гликозаминогликаны) межклеточного вещества. Гелеобразные вещества углеводной природы служат смазкой в суставах. Олигосахаридные компоненты гликопротеинов и гликолипидов мембран образуют центры распознавания биомолекулами, обеспечивают адгезию клеток при гистогенезе и морфогенезе, выполняют роль антигенов. Пентозы (рибоза и дезоксирибоза) входят в состав нуклеиновых кислот, коферментов-нуклеотидов. Из углеводов в организме синтезируются другие соединения, например жиры, аминокислоты, стероиды.

Углеводы и их производные используются в практической медицине: глюкоза 40 %, гликозиды (например, дигиталис) – как сердечное средство, а декстран – как кровезаменитель.

Нарушение обмена углеводов характерны для ряда заболеваний – сахарного диабета, непереносимости лактозы, фруктозы, галактоземии, гликогенозов, поражений печени и нервной системы.

Знания о строении полисахаридов и их свойств могут быть использованы в практике будущих врачей и в медико-биологических исследованиях.

**Общие цели:** анализировать соответствие структуры биоорганических соединений физиологическим функциям, которые они выполняют в организме человека. Анализировать реакционную способность углеводов, обеспечивающую их функциональные свойства и метаболические превращения.

### **Конкретные цели**

1. Делать выводы и анализировать взаимосвязь между строением, физическими и химическими свойствами полисахаридов;
2. Интерпретировать особенности строения и превращений в организме гомополисахаридов как продуктов питания – источников энергии для процессов жизнедеятельности;
3. Объяснять механизмы биологической роли гетерополисахаридов (гликозаминогликанов) в биологических жидкостях и тканях.

### **Теоретические вопросы**

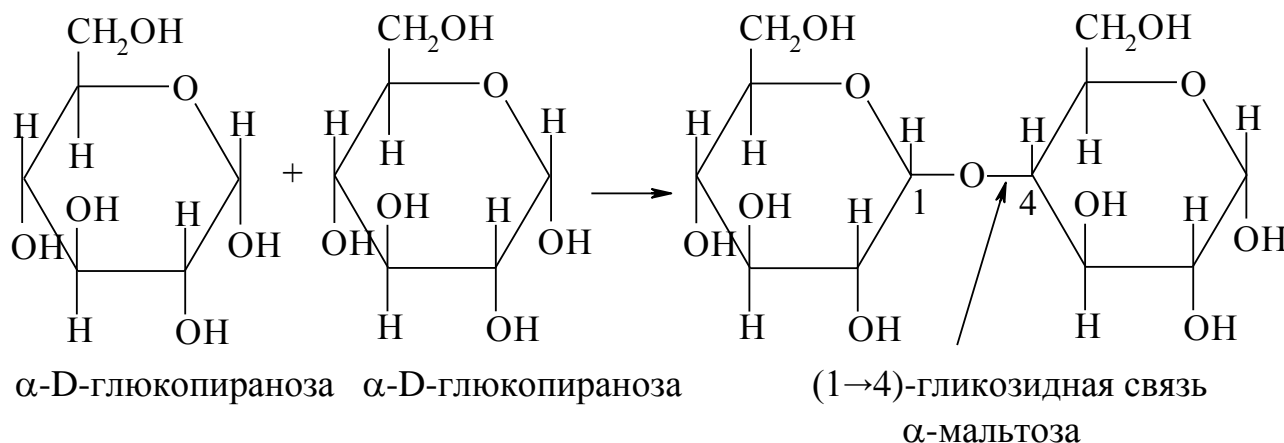
1. Олигосахариды: строение свойства. Дисахариды (сахароза, лактоза, мальтоза), их биомедицинское значение.
2. Полисахариды. Гомополисахариды: крахмал, гликоген, целлюлоза, декстраны – строение, гидролиз, биомедицинское значение. Качественная реакция на крахмал.
3. Гетерополисахариды: определение, структура. Строение и биомедицинское значение гликозаминогликанов (мукополисахаридов) – гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов, гепарина.

**1.** Все полисахариды можно рассматривать как ангидриды простых сахаров, получающихся отщеплением одной или нескольких молекул воды от двух и более молекул моносахаридов. К полисахаридам относятся довольно разнородные по своим свойствам вещества, и поэтому, их делят на две группы: *олигосахариды* –

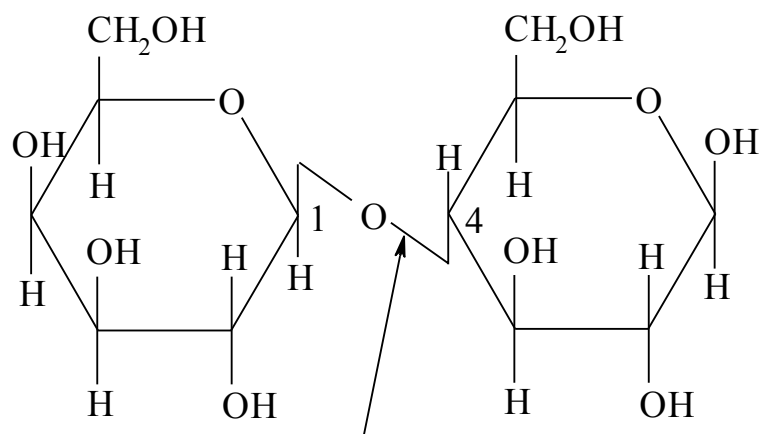
относительно низкомолекулярные углеводы (от 2 до 10 остатков), при гидролизе которых образуется небольшое число молекул моносахаридов, и *высокомолекулярные полисахариды*, состоящие из сотен и тысяч остатков моносахаридов.

Из олигосахаридов наибольшее значение имеют дисахариды. Они состоят из двух моносахаридных звеньев одинаковой или разной природы. В виде самостоятельно существующих в природе дисахаридов наиболее важными являются *мальтоза, лактоза, сахароза*. Все они построены по типу О-гликозидов (вторая молекула моносахарида выполняет роль агликона), т.е. молекула воды выделяется из двух молекул моносахаридов с обязательным участием полуацетального (гликозидного) гидроксила. Гидроксил агликона, участвующий в образовании гликозидной связи, может быть как спиртовым, так и полуацетальным. В первом случае молекула дисахарида имеет полуацетальный гидроксил и такие вещества способны окисляться. Их называют *восстанавливающие* дисахариды. Во втором случае молекула дисахарида образуется за счет взаимодействия полуацетальных гидроксильных групп обоих моносахаридов. Такие дисахариды *невосстанавливающие*.

Важнейшими восстанавливающими дисахаридами являются мальтоза и лактоза. Мальтоза (солодовый сахар) – основной продукт расщепления крахмала под действием фермента  $\beta$ -амилазы, выделяемого слюнной железой. Она состоит из остатков двух молекул  $\alpha$ -D-глюкопираноз, соединенных (1 $\rightarrow$ 4)-гликозидной связью:



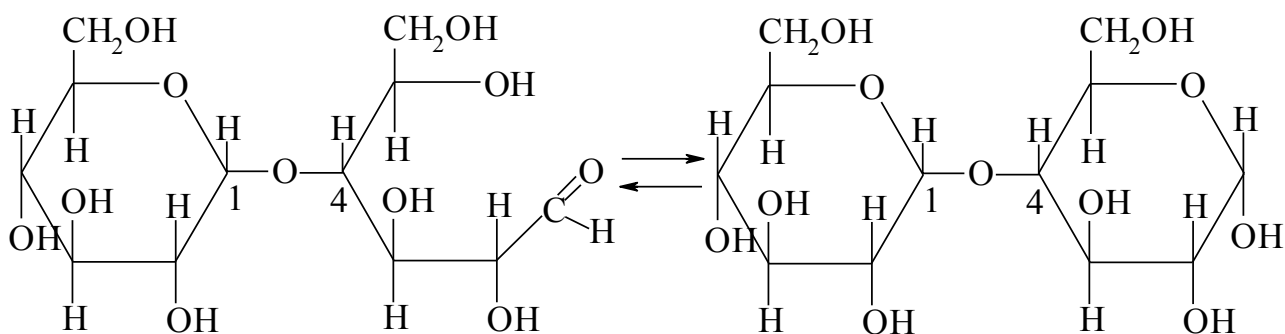
Лактоза (молочный сахар) содержится в женском молоке (около 8 %). Лактоза состоит из остатков  $\beta$ -D-галактопиранозы и  $\beta$ -D-глюкопиранозы, соединенных  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидной связью:



(1→4)-гликозидная связь

β-лактоза

Восстанавливающие дисахариды способны благодаря наличию в агликоне свободного полуацетального гидроксила к таутомерным превращениям:

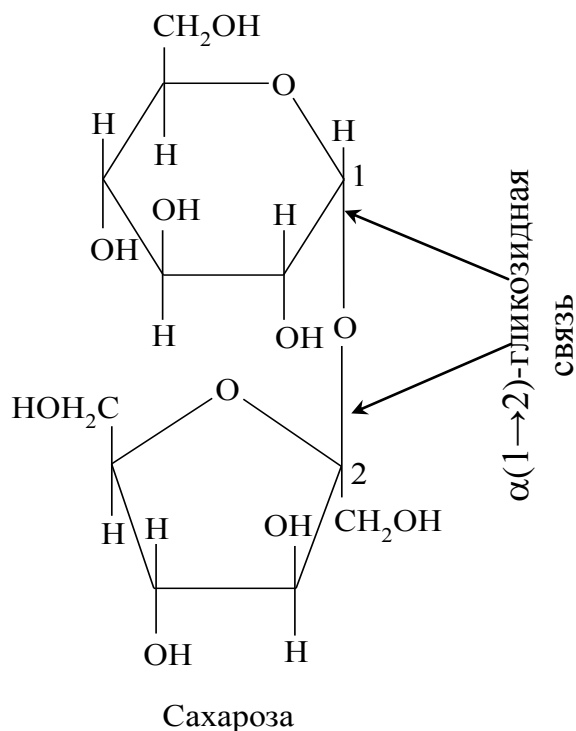


открытая (альдегидная) форма

α-мальтоза (циклическая форма)

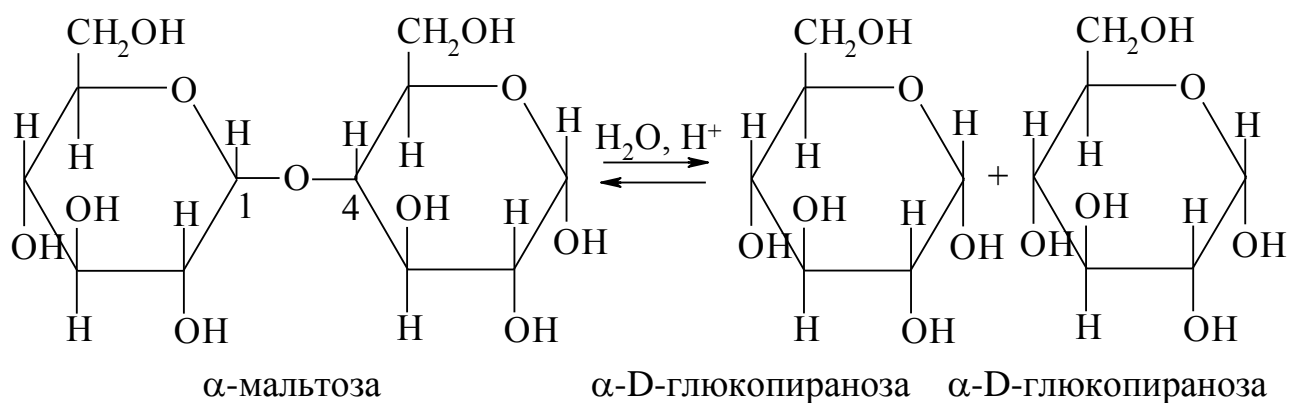
Поэтому восстанавливающие дисахариды проявляют свойства, характерные моносахаридам. Например, они окисляются в гликобионовые кислоты.

Примером невосстанавливающих дисахаридов является сахароза (свекловичный сахар). Она содержится в сахарном тростнике, сахарной свекле, соках растений и плодах. Молекула сахарозы состоит из остатков α-D-глюкопиранозы и β-D-фруктофуранозы, соединенных (1→2)-гликозидной связью. Сахароза не содержит полуацетального гидроксила, поэтому ей не присуща цикло-оксо-таутомерия и не характерны свойства альдегидов. Сахароза проявляет только свойства многоатомных спиртов.

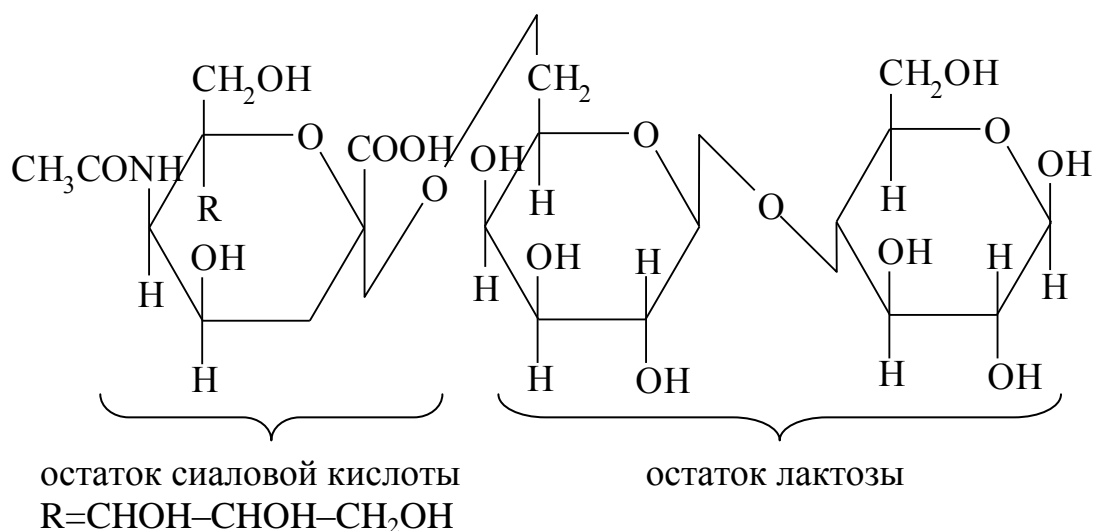


Все дисахариды, как восстанавливающиеся, так и невосстанавливающиеся, способны гидролизоваться с образованием моносахаридных единиц.

Например:

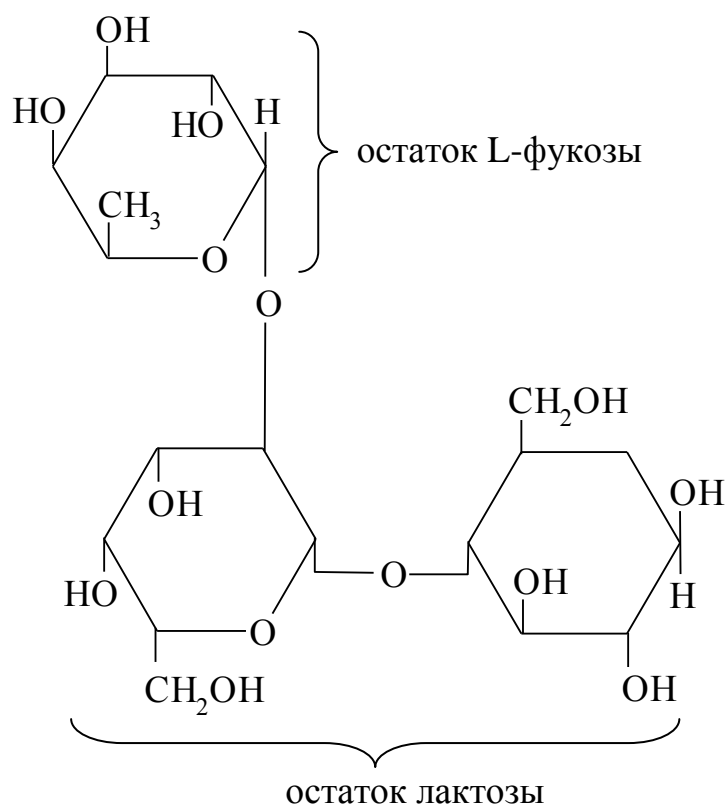


Следует отметить медико-биологическое значение лактозы. В женском молоке выделено более 10 олигосахаридов, структурным фрагментом которых служит лактоза. Их делят на две группы. К первой группе принадлежат три-, тетра- и пентасахариды, соединенные с остатком сиаловой кислоты.



Ко второй группе относятся олигосахариды, содержащие остатки фруктозы, присоединенной к лактозе. Эти олигосахариды имеют большое значение для формирования флоры новорожденных. Некоторые из них подавляют рост кишечных болезнетворных бактерий. С их действием связывают целебные свойства грудного молока. Сиалосодержащие олигосахариды активны против столбняка и холеры.

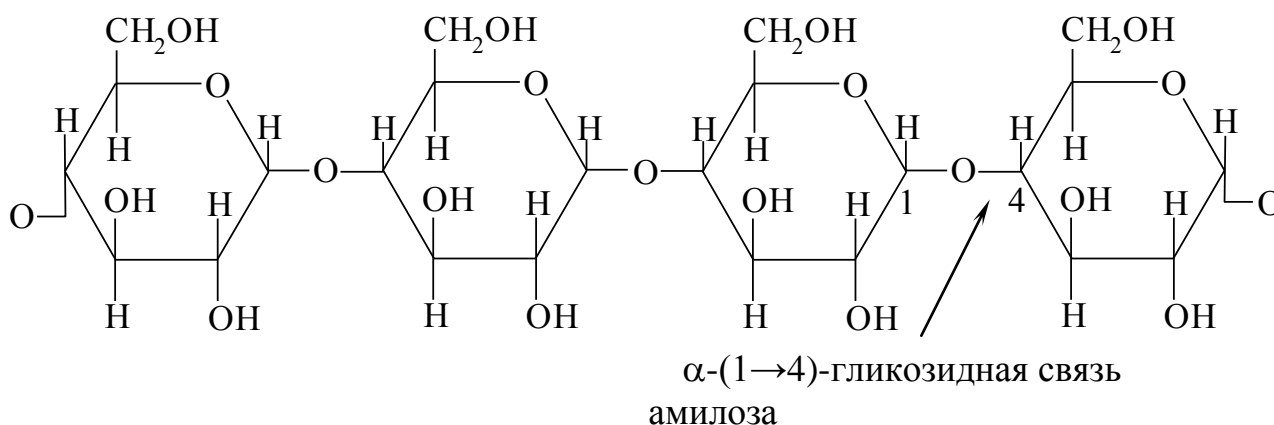
Лактоза используется в фармацевтической практике при изготовлении порошков, таблеток, так как она менее гигроскопична, чем сахар, а также как питательное средство для грудных детей.



**2.** Большинство углеводов, встречающихся в природе, существует в форме высокомолекулярных полисахаридов, содержащих сотни и тысячи остатков

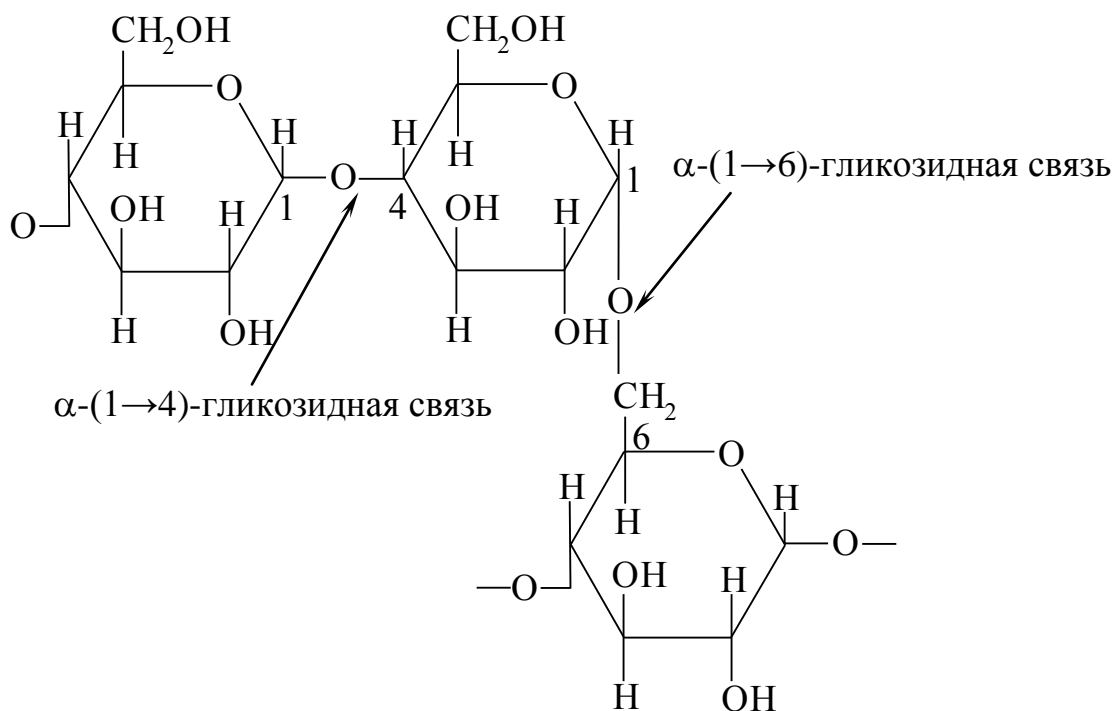
моносахаридов. По химической природе их следует рассматривать как полигликозиды. Их полный гидролиз в присутствии кислот или специфичных ферментов дает моносахариды и (или) их простые производные.

Полисахариды (называемые также *гликанами*) отличаются друг от друга природой повторяющихся моносахаридных единиц, длиной цепи и степенью ее ветвления. Различают *гомополисахариды*, состоящие из моносахаридных единиц только одного типа, и *гетерополисахариды*, содержащие моносахаридные единицы двух или нескольких типов. Важнейшими гомополисахаридами являются растительный крахмал и целлюлоза. Оба эти полисахарида при полной деструкции превращаются в глюкозу. Состав обоих веществ выражается формулой  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Крахмал состоит из остатков  $\alpha$ -D-глюкопираноз, соединенных гликозидной связью, при этом одна молекула своим полуацетальным гидроксильным группой взаимодействует со спиртовым гидроксильным группой другой молекулы. Растительный крахмал (продукт фотосинтеза) представляет собой смесь двух фракций – амилозы и амилопектина. Цепь амилозы неразветвленная, в которой все D-глюкозные единицы соединены  $\alpha$ -(1→4)-гликозидными связями:



Цепи амилозы полидисперсны, в воде она не дает истинного раствора, но образует гидратированные мицеллы. В таких мицеллах полисахаридные цепи амилозы скручены в спираль. На каждый виток спирали приходится по 6 моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить молекулы других веществ, образуя комплексы, называемые соединениями включения. Комплекс амилозы с йодом имеет синюю окраску. Это используется для определения как крахмала, так и йода (йодокрахмальная реакция).

Амилопектин, в отличие от амилозы, имеет разветвленное строение (порядка 30 разветвлений в молекуле). В основной цепи D-глюкопиранозы связаны  $\alpha$ -(1→4)-гликозидной связью, а в точках разветвления –  $\alpha$ -(1→6)-гликозидной связью.



амилопектин

Гидролиз растительного крахмала в пищеварительном тракте происходит под воздействием ферментов. Под воздействием фермента  $\alpha$ -амилазы происходит разрыв гликозидных связей  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4). В свою очередь,  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-гликозидные связи, находящиеся в точках разветвления, гидролизуются особыми ферментами –  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-глюкозидазами. Конечными продуктами гидролиза крахмала являются глюкоза и мальтоза.

Источником углеводов для живых организмов является фотосинтез, осуществляемый растениями. В самом общем виде фотосинтез может быть представлен как восстановление диоксида углерода с использованием солнечной энергии:



Таким образом, углеводы представляют собой химическое «депо» накопленной энергии. Эта энергия освобождается в результате метаболизма углеводов в организме.

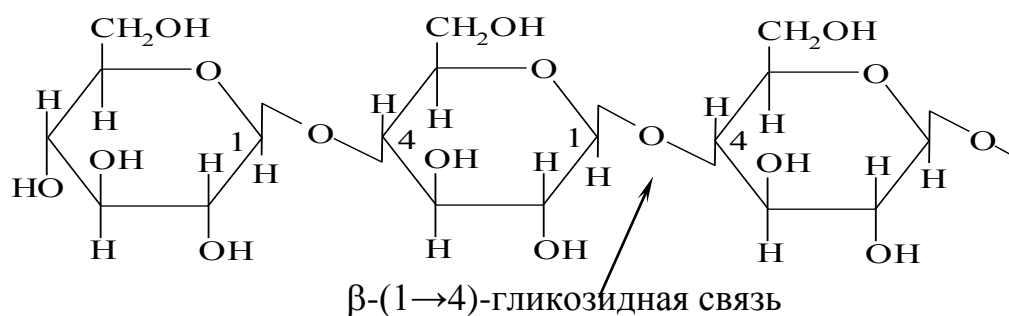
Источником энергии, резервным углеводом в организме является животный крахмал – гликоген. Он содержится в тканях, особенно много его в печени (около 20 %) и мышцах (до 40 %). Гликоген является структурным и функциональным аналогом растительного крахмала. Структурными единицами гликогена являются  $\alpha$ -D-глюкопиранозы, которые соединены между собой  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями. По строению он подобен амилопектину, но имеет больше разветвлений. Точки ветвления располагаются у него в среднем через каждые 8-10 остатков D-глюкозы. Такое строение молекулы способствует выполнению гликогеном энергетической функции, особенно когда необходим быстрый приток энергии (умственное или физическое напряжение, стрессовые ситуации), т.к. только при



наличии большого числа концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление и нужное количество молекул глюкозы. Молекулярная масса гликогена очень велика (100 млн.). Такая величина макромолекулы содействует выполнению ним функции резервного углевода, т.к. макромолекула из-за большого размера не проходит через мембрану и остается внутри клетки (в резерве) до тех пор, пока не возникнет потребность в энергии. Все процессы жизнедеятельности, в первую очередь работа мышц, сопровождается расщеплением гликогена. Этот процесс сопровождается выделением энергии.

Гидролиз гликогена в кислой среде протекает очень легко с количественным выходом глюкозы. Это свойство используется в анализе тканей на содержание глюкозы.

К числу весьма распространенных в растительном мире полисахаридов относится целлюлоза (клетчатка). Она образует стенки клеток растений и за счет большой механической прочности выполняет роль опорного материала растений. Целлюлоза относится к структурным полисахаридам. Целлюлоза состоит из остатков  $\beta$ -D-глюкопираноз, соединенных  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями и имеет линейное строение:

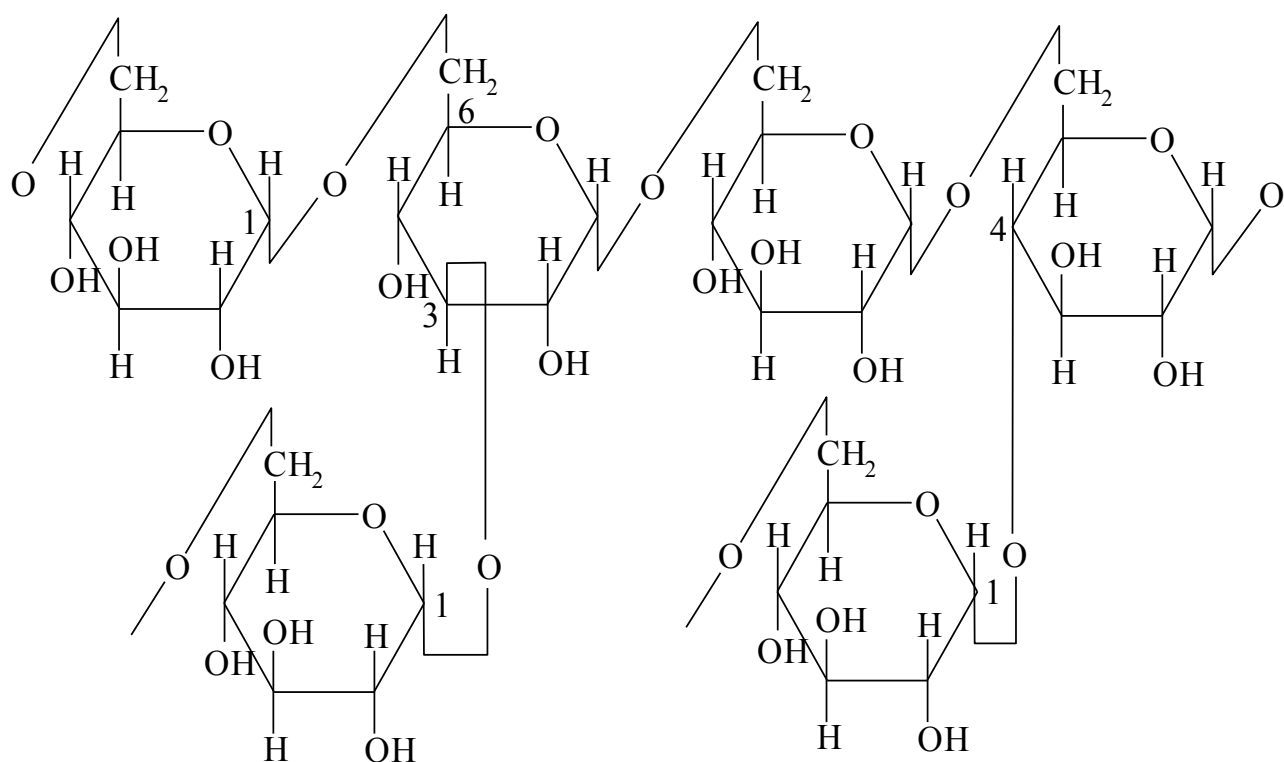


целлюлоза

$\beta$ -Конфигурация аномерного атома углерода приводит к тому, что макромолекула целлюлозы имеет строго линейное строение. Это способствует образованию водородных связей внутри цепи и между соседними цепями, что обуславливает высокую механическую прочность, волокнистость, химическую инертность. При полном гидролизе целлюлозы (в присутствии концентрированных кислот) образуется только  $\beta$ -D-глюкопираноза. Биозный фрагмент целлюлозы представляет собой целлобиозу.

В организме человека целлюлоза не расщепляется обычными ферментами желудочно-кишечного тракта, однако она является необходимым для нормального питания балластным веществом.

Декстраны – полисахариды бактериального происхождения. Они состоят из  $\alpha$ -D-глюкопиранозных остатков. Макромолекулы очень разветвлены. Основным типом связи является (1 $\rightarrow$ 6)-гликозидная связь, в местах разветвления – (1 $\rightarrow$ 4) и (1 $\rightarrow$ 3)-гликозидная связь.

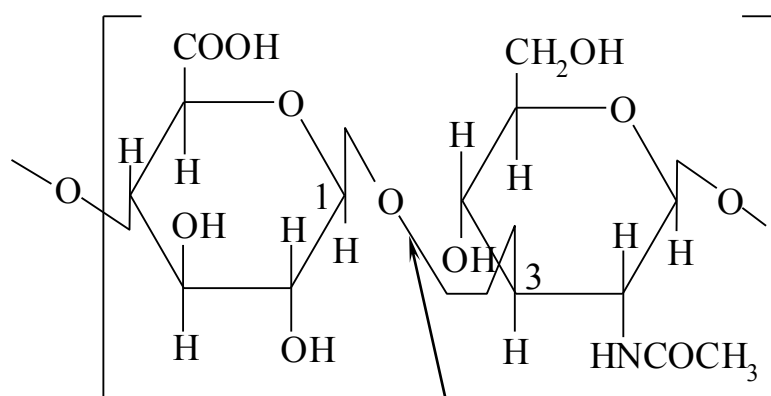


Декстраны часто используют в качестве заменителей плазмы крови. Природные декстраны имеют молярную массу несколько миллионов, что делает их непригодными для приготовления инъекционных растворов, вследствие плохой растворимости. Их молярную массу снижают до 50-100 тыс. с помощью кислотного гидролиза и получают «клинические препараты», в частности полиглюкин, который используют в качестве заменителя крови.

**3. Гетерополисахариды** – высокомолекулярные соединения, состоящие из остатков разных моносахаридов. Наиболее важными представителями гетерополисахаридов являются полисахариды соединительной ткани (кожа, хрящи, роговица, стенки крупных кровеносных сосудов, кости), которые обуславливают прочность и упругость органов. Полисахариды, входящие в состав соединительной ткани, связаны с белками. В этих углевод-белковых комплексах, называемых протеогликанами, преобладают углеводы.

Среди полисахаридов соединительной ткани представляют интерес гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, гепарин. Эти полисахариды обладают общими чертами в строении: их неразветвленные цепи построены из дисахаридных остатков, в состав которых входит уоновая кислота и N-ацетилгексозамин. Некоторые из них содержат остатки серной кислоты.

Полисахариды соединительной ткани называют кислыми *мукополисахаридами*, поскольку они содержат карбоксильные и сульфогруппы, обуславливающие их анионное состояние. Гиалуроновая кислота построена из дисахаридных остатков, соединенных  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидной связью. Дисахаридный фрагмент состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, связанных  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-гликозидной связью:

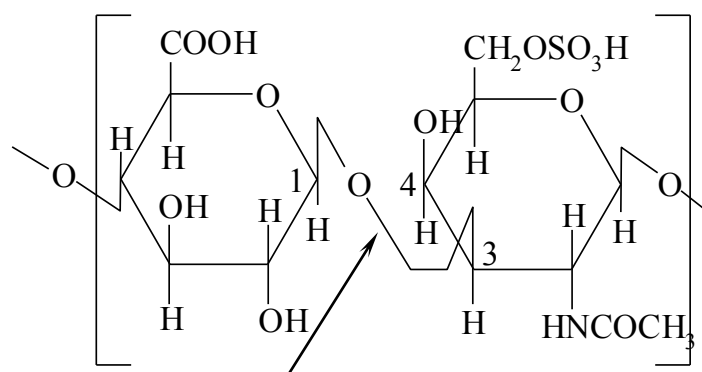


(1→3)-гликовидная связь

β-D-глюкуроновая кислота    N-ацетил-D-глюкозамин

Растворы гиалуроновой кислоты обладают высокой вязкостью, с чем связывают ее барьерную функцию, обеспечивающую непроницаемость соединительной ткани для болезнетворных бактерий. Гиалуроновая кислота входит в состав внеклеточного основного вещества большинства видов соединительной ткани позвоночных, в больших количествах присутствует в спинномозговой жидкости и стекловидном теле. Применяют гиалуроновую кислоту для лечения катаракты, остеоартрита, а также в косметологии.

Хондроитин – мукополисахарид, который входит в состав внеклеточного основного вещества, а также в состав клеточных оболочек, по своей структуре почти идентичен гиалуроновой кислоте. Единственное отличие состоит в том, что он содержит остатки N-ацетил-D-галактозамина. Хондроитин образует сернокислые эфиры (хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат), которые являются основными структурными компонентами хрящевой и костной ткани, роговицы и некоторых других видов соединительной ткани позвоночных. Фрагмент хондроитин-6-сульфата имеет следующее строение:

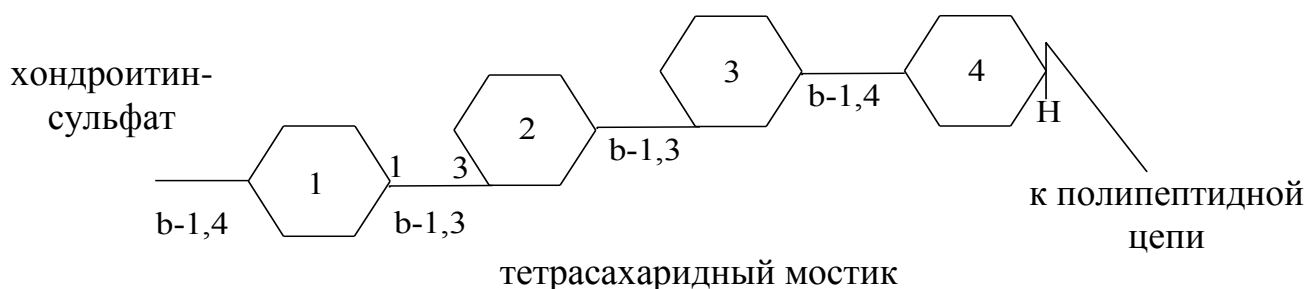


(1→3)-гликозидная связь

В хондроитин-4-сульфате сложный эфир серной кислоты образуется при взаимодействии со спиртовой группой у четвертого атома углерода.

Хондроитин сульфаты в свободном состоянии не встречаются, они всегда связаны с белками посредством тетрасахаридного фрагмента, последовательно

состоящего из остатков D-глюкуроновой кислоты (1); двух звеньев галактозы (2,3) и одного звена D-ксилозы (4):

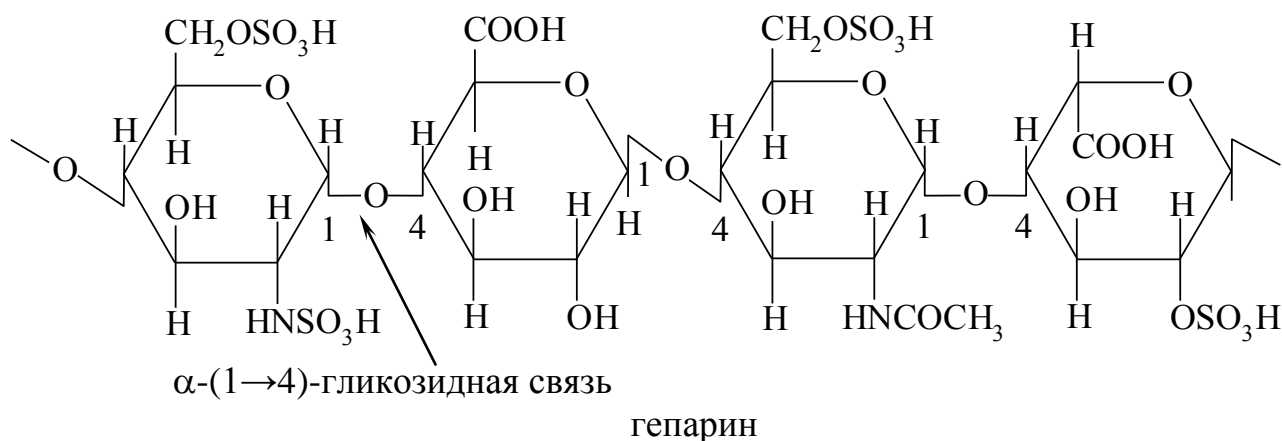


Современные лекарственные средства хондроксид, хондрасил и др. содержат в своем составе хондроитинсульфаты. Они стимулируют регенерацию хрящевой ткани, обладают противовоспалительной и противоболевой активностью, применяются при заболеваниях суставов и позвоночника.

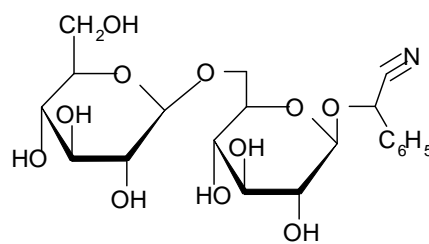
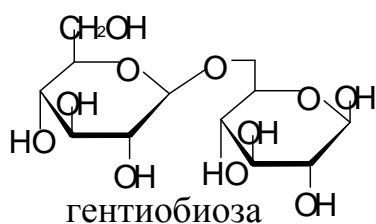
Гепарин содержится в органах и тканях животных и человека. Особенно много его в печени, легких, сердце и скелетных мышцах. Он выделен в кристаллическом состоянии и находит применение как средство против свертывания крови (антикоагулянт).

Гепарин состоит из повторяющихся дисахаридных единиц, в состав которых входят остатки D-глюкозамина и уоновой кислоты. Аминогруппа у большинства глюкозаминных остатков сульфатирована, а у некоторой части – ацетилирована.

В гепарине обнаружены две уоновые кислоты – D-глюкуроновая и L-идуроновая. Внутри дисахаридного фрагмента осуществляется  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидная связь, а между дисахаридными фрагментами –  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-связь в случае, когда фрагмент оканчивается остатком L-идуроновой кислоты и  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-связь, если фрагмент заканчивается остатком D-глюкуроновой кислоты:



Гентиобиоза состоит из двух остатков  $\beta$ -глюкопиранозы, соединенных между собой  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-гликозидными связями. Гентиобиоза – сахарный фрагмент гликозида (gluc. (лат.) – сахар) амигдалина, который содержится в косточках абрикосов, персиков, вишен, горького миндаля и др. Агликоном амигдалина является бензальдегидциангидрин.



амигдалин

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

### Задание №1

1. Почему сахароза не способна к цикло-оксо-таутомерии?
  - A. Проявляет свойства одноатомных спиртов
  - B. Не содержит полуацетального гидроксила
  - C. Является восстанавливающим полисахаридом.
2. Будет ли мутаротировать свежеприготовленный раствор лактозы?
  - A. Да
  - B. Нет
  - C. Нужны соответствующие условия.
3. Дает ли свободная D-глюкоза положительную реакцию на пробу Троммера?
  - A. Да
  - B. Нет
  - C. Нужна дополнительная информация.

Эталоны ответов: 1-B; 2-A; 3-A.

### Тема

#### ***Высшие жирные кислоты. Липиды. Фосфолипиды***

**Актуальность темы.** Материал данной темы является основой для понимания строения, химических свойств опьяляемых липидов и их структурных компонентов, составляющих химическую основу для изучения структуры биологических мембран и липидного обмена.

**Общие цели:** изучить строение важнейших жирных кислот, как структурных компонентов липидов. Рассмотреть состав, строение фосфолипидов, сфингомиелинов, гликолипидов и их биологическую роль.

#### **Конкретные цели**

1. Знать состав и строение высших жирных кислот, входящих в состав липидов.

2. Знать электронный механизм реакции этерификации и важнейшие химические свойства сложных эфиров (гидролиз, восстановление, взаимодействие с аммиаком и аминами)

3. Знать строение, физические свойства, аналитические характеристики и химические свойства жиров, иметь представление об их биологической роли.

4. Уяснить строение фосфолипидов (кефалина и лецитина) и иметь представление об их биологической роли.

5. Изучить строение восков, сфинголипидов, гликолипидов.

6. Знать особенности химического поведения тиоэфиров, образование и свойства эфиров кофермента А.

### **Теоретические вопросы**

1. Классификация и биологическая роль липидов.
2. Важнейшие жирные кислоты – структурные компоненты липидов.
3. Аналитическая характеристика жиров: число омыления; йодное число.
4. Химические свойства липидов:
  - гидролиз жиров:
    - кислотный гидролиз;
    - щелочной гидролиз.
  - окисление жиров.
5. Состав, строение и биологическое значение восков
6. Строение и свойства фосфолипидов, сфингомиелинов, гликолипидов.

1. По химической структуре липиды являются сложными эфирами высших карбоновых (жирных) кислот и спиртов (глицерина, сфингозина и др.).

Различают простые и сложные липиды. Молекулы простых липидов – это сложные эфиры жирных кислот и глицерина. В состав молекул сложных липидов кроме того входят остатки и других веществ (фосфорной кислоты, углеводов, аминокислот, аминоспиртов, аминокислот и т.д.)

По физиологическому значению липиды делятся на резервные и структурные. Резервные липиды депонируются в больших количествах и затем расходуются для энергетических нужд организма. К резервным липидам относятся ацилглицериды. Все остальные относятся к структурным липидам. Структурные липиды участвуют в построении биологических мембран, защитных покровов растений, насекомых и кожи позвоночных. Особенно богата ими нервная ткань (до 20-25 %).

#### *Основные биологические функции липидов:*

1. *Энергетическая* – характерна в основном для нейтральных жиров, которые по химической структуре преимущественно триглицериды.

2. *Структурная* – её выполняют в основном фосфолипиды, сфинголипиды, составляющие основу структуры биологических мембран.

3. *Защитная* – образуя механическую прокладку вокруг внутренних органов, липиды предохраняют органы от повреждения и переохлаждения (терморегуляторная функция).

3. Из жиров выделено около 50 кислот с числом атомов углерода от 4 до 22. Почти все они содержат чётное число углеродных атомов и неразветвленную углеродную цепь.

Наиболее важные жирные кислоты:

*Насыщенные:*

Лауриновая .....  $C_{11}H_{23}COOH$ ;  
 Миристиновая .....  $C_{13}H_{27}COOH$ ;  
 Пальмитиновая .....  $C_{15}H_{31}COOH$ ;  
 Стеариновая .....  $C_{17}H_{35}COOH$ .

*Ненасыщенные:*

Линолевая .....  $C_{17}H_{31}COOH$ ;  
 Линоленовая .....  $C_{17}H_{29}COOH$ ;  
 Олеиновая.....  $C_{17}H_{33}COOH$ ;  
 Арахидоновая.....  $C_{19}H_{31}COOH$ .

Среди насыщенных жирных кислот в жирах человека преобладает пальмитиновая кислота ( $C_{15}H_{31}COOH$ ), среди ненасыщенных – олеиновая ( $C_{17}H_{33}COOH$ ), которая составляет около 60 % от общего количества жирных кислот, входящих в состав триглицеридов жировой ткани. Наличие в липидах значительного количества олеиновой кислоты с низкой температурой плавления обуславливает жидкое состояние жиров тела человека.

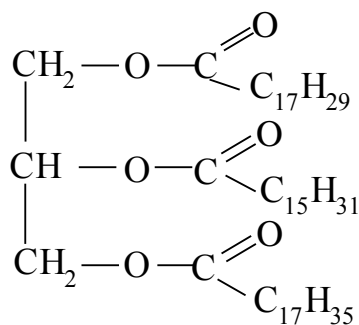
Такие ненасыщенные кислоты, как линолевая, линоленовая, являются незаменимыми, они поступают в организм с пищей. В организме человека жирные кислоты также находятся частично в свободном состоянии, главным образом, в плазме крови.

Содержание жирных кислот в триглицеридах жировой ткани человека

Жирные кислоты	Содержание, %	Температура плавления, °C
Насыщенные жирные кислоты		
Миристиновая	3	+54,4
Пальмитиновая	20	+62,8
Стеариновая	5	+69,6
Ненасыщенные жирные кислоты		
Олеиновая	55-60	+13,0
Линолевая	10	-11,0
Арахидоновая	0,2	-49,5
Пальмитоолеиновая	5	+1,0

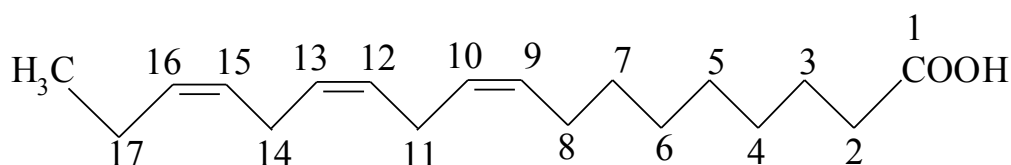
3. Жиры являются триглицеридами, т.е. содержат в молекуле три остатка высших жирных кислот. Обычно жирные кислоты, входящие в состав жиров,

различны. Например: линолеопальмитостеарин (1-линолеил-2-пальмитоил-3-стеароилглицерин):

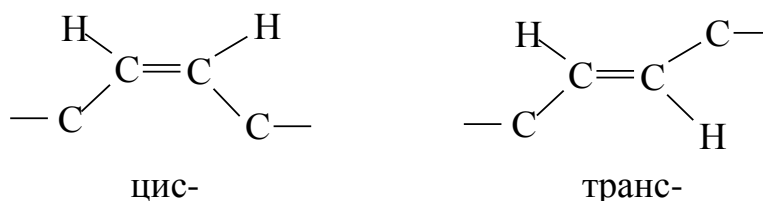


Консистенция жиров зависит от строения кислот, входящих в их состав. Твёрдые жиры состоят преимущественно из глицеридов предельных кислот, а жидкие (часто называемые маслами) содержат значительное количество непредельных кислот.

Углеводородные радикалы предельных кислот находятся в энергетически наиболее выгодной зигзагообразной конформации. Двойные связи в молекулах непредельных кислот являются изолированными:



В этом случае зигзагообразная конформация прерывается плоскими участками ( $sp^2$ -гибридизация). В связи с этим может иметь место цис-транс-изомерия.



В организме человека нейтральные жиры являются основной составной частью липидов жировой ткани, которые являются наиболее энергоемкими из метаболического топлива.

Нейтральные жиры являются смешанными триглицеридами, благодаря большому содержанию олеиновой кислоты при температуре тела (около  $37^\circ \text{C}$ ) они находятся в жидком состоянии. За счёт окисления жирных кислот триглицеридов организм человека получает значительное количество энергии, необходимой для жизнедеятельности. Суточная потребность в жирах взрослого человека – примерно 70 г, что обеспечивает примерно 30 % суточной



калорийности пищи (для сравнения – человек получает за сутки примерно 500 г углеводов, их калорийность составляет 70% от суточной потребности).

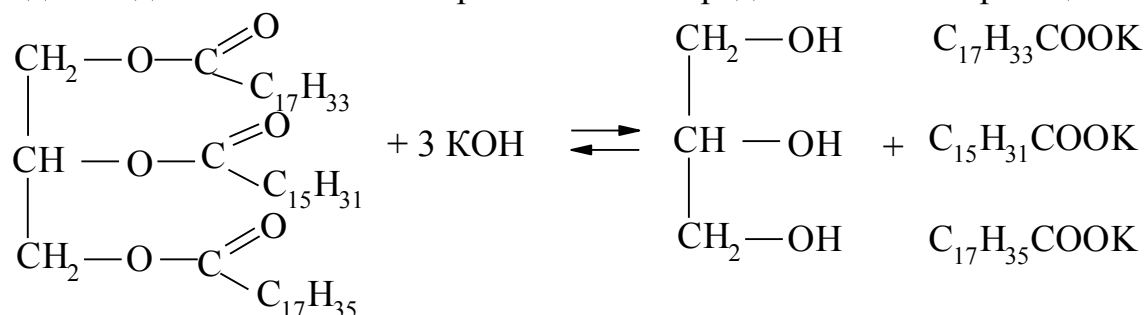
Триглицериды, которые выполняют энергетическую функцию, содержат в составе своих молекул много атомов водорода, поэтому при их окислении путём дегидрирования освобождается примерно в 2,5 раза больше химической энергии (9,3 ккал/г или 38,94 кДж/г), чем при окислении углеводов (4,1 ккал/г или 17,17 кДж/г). Биологическим преимуществом жиров, как энергетических источников является также их способность образовывать значительные энергетические резервы в виде жировых включений в жировой ткани. Это создает условия длительного энергообеспечения организма в условии недостаточного поступления энергетически усвояемых продуктов с пищей.

Жирнокислотный состав некоторых природных жиров и жидких масел  
(Н.А. Тюкавкина, 1989)

Жир, масло	Жирные кислоты,%		Температура плавления, °С	Йодное число
	насыщенные	ненасыщенные		
Животные жиры				
Свиной жир	48	52	22-32	53-75
Сливочное масло	60	40	18-23	24-32
Тресковый жир	16	84	-15-30	150-175
Растительные жиры				
Подсолнечное масло	8-10	90-92	-16-18	119-140
Оливковое масло	8-14	86-92	-2-6	80-88
Льняное масло	8-10	90-92	-18-27	174-184

Аналитическими характеристиками жиров являются число омыления и йодное число.

Число омыления – это количество миллиграмм гидроксида калия, необходимое для омыления 1г жира. В основе определения лежит реакция:



Расчёт теоретического значения числа омыления:

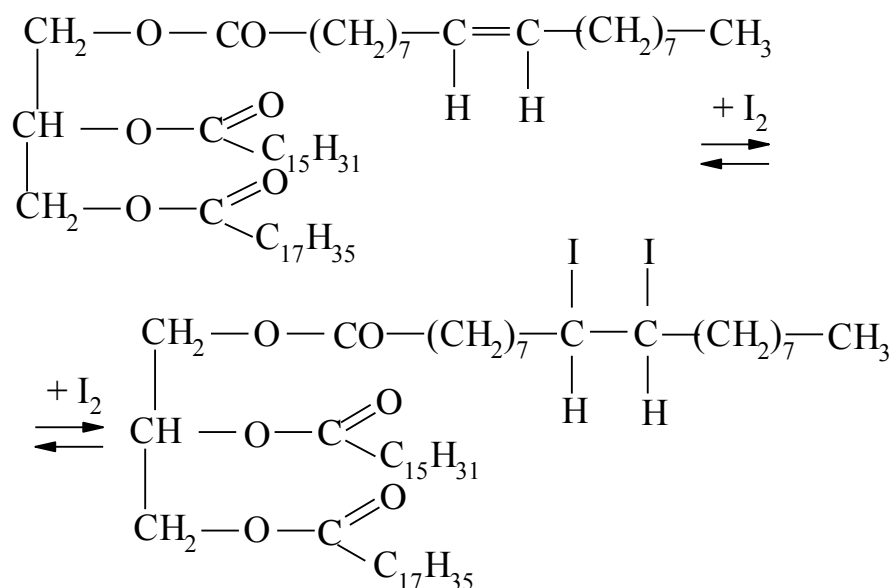
М (олеиноилпальмитостеароилглицерина):  $(\text{C}_{55}\text{H}_{104}\text{O}_6) = 857 \text{ г/моль}$ ,

$M(\text{KOH})$ , затраченного на омыление 3 моль, равна 168 г/моль.

Согласно уравнению реакции число омыления равно:  $168 \cdot 1/857 = 196 \text{ мг}$

Число омыления даёт возможность определить молекулярность высших карбоновых кислот, входящих в состав жира. Малые значения числа омыления указывают на присутствие более высокомолекулярных кислот, большие – низкомолекулярных.

*Йодное число* – количество грамм йода, которое присоединяет по двойным связям 100 г жира, этот показатель служит мерой определения содержания ненасыщенных жирных кислот (кратных связей).

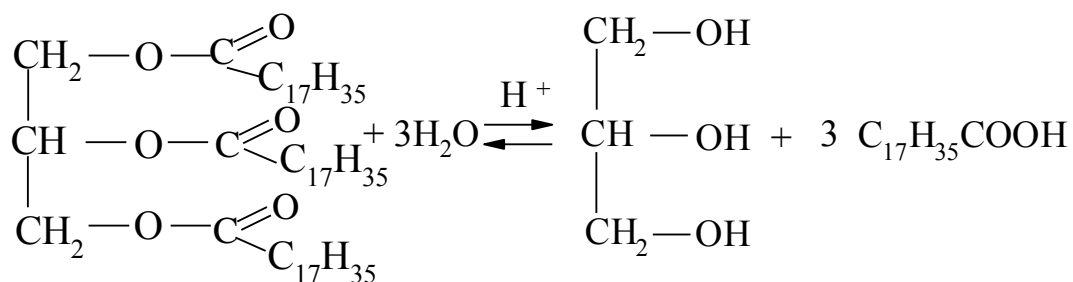


Значение йодного числа даёт возможность судить об агрегатном состоянии жира. Если йодное число меньше 70, то жир твёрдый, если больше 70 – жидкий, т.е. масло.

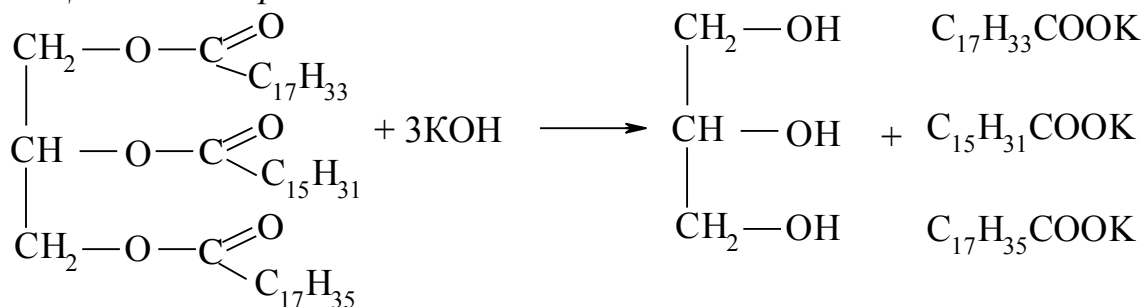
Примерами твёрдых жиров служат бараний и говяжий жир. С повышением содержания ненасыщенных жирных кислот температура плавления животных жиров понижается, они становятся более легкоплавкими (свиное сало, сливочное масло). Растительные жиры, которые содержат остатки в основном ненасыщенных жирных кислот, чаще бывают жидкими – подсолнечное, льняное и др. жидкие масла. При этом некоторые животные жиры имеют жидкую консистенцию (рыбий жир); известны также твердые растительные жиры (например – кокосовое масло).

4. Жиры, как представители сложных эфиров способны гидролизоваться. Гидролиз может быть кислотный и щелочной.

– *Кислотный гидролиз* приводит к образованию глицерина и высших жирных кислот. В живых организмах происходит кислотный гидролиз при участии ферментов – липаз:

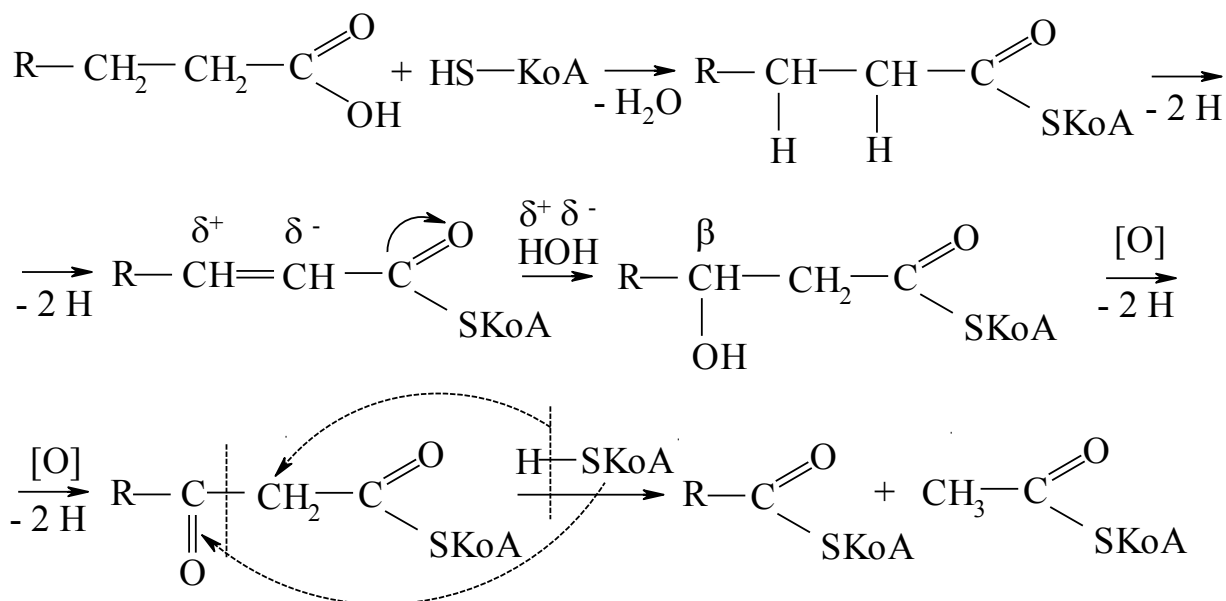


– Щелочной гидролиз:



В результате образуется глицерин и соли жирных кислот – мыла. Реакция омыления необратима и так же протекает в организме.

Одним из важнейших превращений жиров является β-окисление.



В связи с тем, что конечным продуктом β-окисления является ацетил-КоА, содержащий 2 углеродных атома, в состав природных липидов входят только высшие карбоновые кислоты с чётным числом атомов углерода.

**5.** Воски – это сложные смеси эфиров высших одноосновных первичных алифатических спиртов (молекулы которых содержат чётное число атомов углерода) с высшими (особенно ненасыщенными) жирными кислотами. Эфиры восков омылению поддаются труднее. Они также хуже растворимы в обычных растворителях для жиров. В воде воски нерастворимы. Они бывают как

животного, так и растительного происхождения. Примером животных восков служит пчелиный воск, содержащий спирты  $C_{24}$ - $C_{34}$ , этерифицированные высшими кислотами (например – мирициловый эфир пальмитиновой кислоты  $C_{15}H_{31}COOC_{31}H_{63}$ ), углеводороды (12-17%), церотиновую кислоту ( $C_{25}H_{51}COOH$ ) и др. Китайский воск (продукт выделения кошениловых насекомых) содержит наряду с другими эфирами цериловый эфир церотиновой кислоты  $C_{25}H_{51}COOC_{26}H_{53}$ .

В состав восков входят сложные эфиры жирных кислот и спиртов с длинной цепью. Например цетилпальмитат, сложный эфир цетилового спирта  $CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$  и пальмитиновой кислоты, известный под названием спермацетового воска, выделяемого из полостей головы кашалота.

Вышеуказанные воски применяются в фармакологии, дерматологии и косметике для изготовления мазей и кремов.

Сходное применение имеет ланолин – сложная смесь эфиров алифатических, стероидных и тритерпеноидных спиртов с разными жирными кислотами. Он изготавливается из овечьей шерсти.

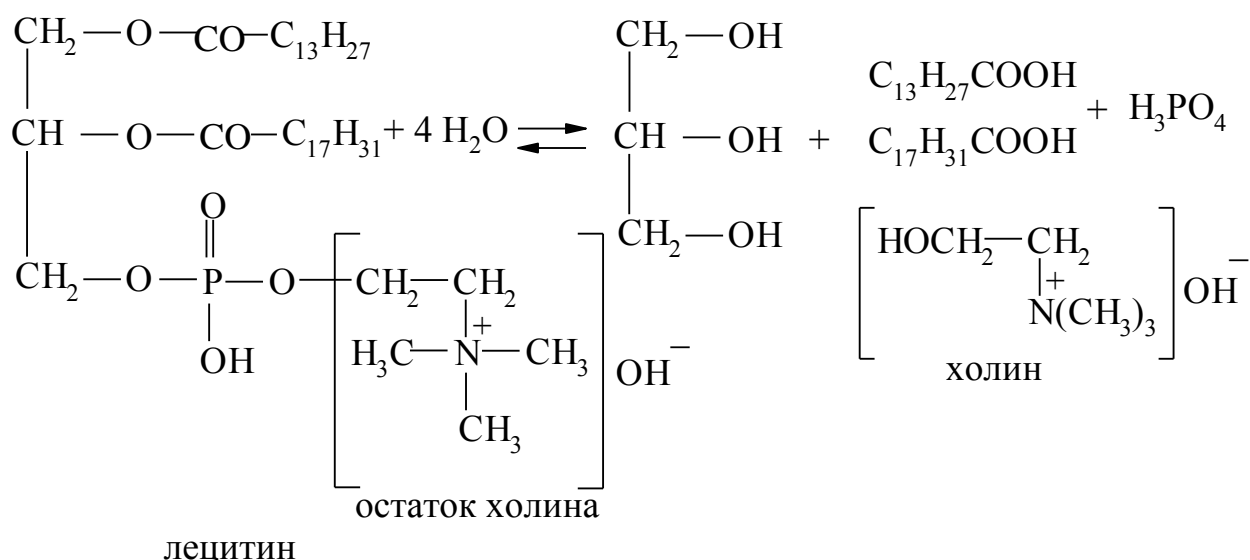
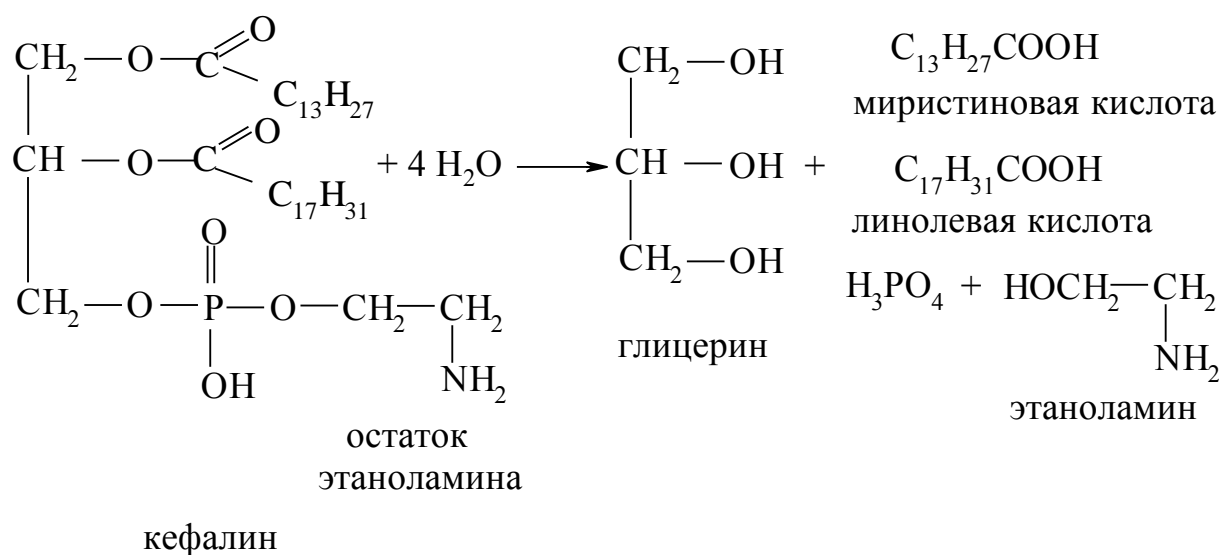
Растительный воск представляет собой сложную смесь органических соединений с большой молекулярной массой. У растений они выполняют защитную роль, покрывая тонким восковым слоем листья, плоды и этим самым предохраняя от поражения и от проникновения влаги. Из растительных восков промышленное значение имеют воски, покрывающие листья пальм (карнаубский воск), воски листьев риса и подсолнуха.

**6.** Родоначальником фосфолипидов является фосфатидная кислота. Сложные эфиры фосфатидной кислоты с аминокспиртами называются фосфатидами, они принадлежат к группе полярных липидов.

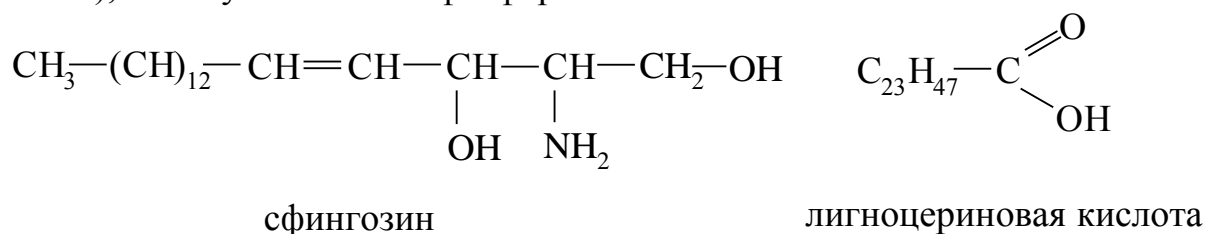
Кефалин и лецитин – незаменимые компоненты нервных клеток. Они вместе с некоторыми белками дают белково-липидные комплексы – липопотеины, представляющие собой компоненты клеточных мембран. Фосфатидами богаты печень, сердечная мышца, эритроциты. Фосфатиды присутствуют в таких продуктах, как яичный желток, соевые бобы. Их недостаток порождает малокровие, заболевание нервной системы и т.д. Присутствие фосфатидов в составе клеточных мембран сообщает им буферные свойства.

Физиологическое значение рН обеспечивает их нахождение как в ионизированной, так и неионизированной формах, что отвечает достаточно устойчивой буферной системе. Таким образом, сама стенка клетки служит важным фактором поддержания постоянства рН внутренней среды клетки. Особенно важна её роль в суммарном действии буферных систем крови в процессе поддержания постоянства рН внутренней среды эритроцитов.

Ниже рассмотрим пример гидролиза кефалина и лецитина, содержащих остатки миристиновой и линолевой кислот:



Наиболее распространенными сфинголипидами являются сфингомиелины. Они находятся в мембранах растительных и животных клеток. Особенно богата ими нервная ткань. При гидролизе молекулы сфингомиелина образуется одна молекула двухатомного ненасыщенного аминспирта – сфингозина, одна молекула жирной кислоты (пальмитиновая, стеариновая, лигноцериновая или нервоновая), молекула холина и фосфорной кислоты:





Гликолипиды – это сложные липиды, содержащие остатки углеводов, чаще D-галактозы. Наиболее распространены цереброзиды и ганглиозиды. Они имеют важное биологическое значение в связи с их структурной ролью в качестве компонентов мембран, нейронов. Кроме того существует ряд наследственных заболеваний с тяжёлыми нервно-психическими нарушениями, которые связаны с генетическими дефектами метаболизма гликосфинголипидов.

Молекула цереброзида состоит из остатков сфингозина, лигноцериновой или нервоновой кислот и остатка гексозы (глюкозы и галактозы). Содержатся цереброзиды в белом веществе мозга, оболочках нервных клеток:

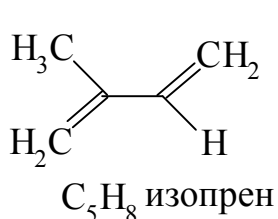


Ганглиозиды от цереброзидов отличаются тем, что вместо моносахаридов они содержат олигосахариды (например, лактозу) и присутствуют в сером веществе головного мозга:

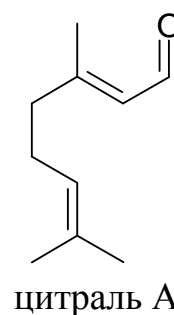
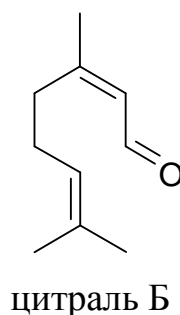
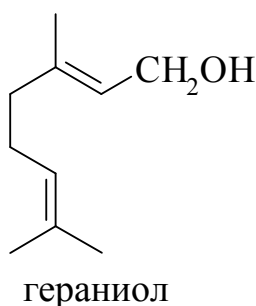
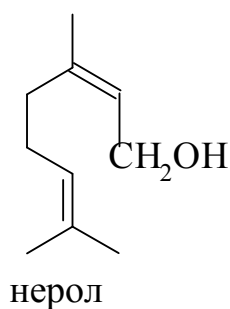


Изопреноиды, простагландины и жирорастворимые витамины относятся к важнейшим неомыляемым липидам.

Изопреноиды построены из остатков сопряжённого диена изопрена. Наиболее распространённым изопреноидом является натуральный каучук.

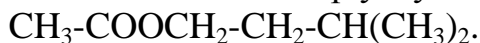


К биологически важным изопреноидам относят терпены, каротиноиды и стероиды. Терпеин-изопреноиды, которые содержат два и более изопреновых фрагментов, имеют общую формулу  $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$ . По строению углеводородного скелета терпены подразделяют на ациклические (алифатические) и циклические.



Гераниол и нерол – спирты–терпеноиды, содержащиеся в цветках пеларгонии и роз. При их окислении образуются альдегиды – цитраль А и цитраль Б соответственно. Гераниол и цитраль относятся к феромонам.

Феромоны – летучие соединения, которые влияют на поведение живых организмов. Они вызывают чувство страха, тревоги, полового влечения. Примером такого «химического общения» является выделение рабочими пчёлами гераниола и цитраля с целью привлечения других пчёл к найденным источникам еды. Такие феромоны называют аттрактантами (attraho (лат.) – притягивать). Феромоны, которые отпугивают другие живые организмы, называют репеллентами (repello (лат.) – отпугивать). Так, для некоторых насекомых репеллентом является цитраль. Не все феромоны являются терпенами: у рабочей пчелы есть феромон тревоги – изоаллиловый эстер уксусной кислоты:



При укусе пчела выделяет этот феромон, что привлекает и других пчёл делать то же самое.

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

#### Задание №1

1. Кефалин входит в состав биологических мембран. К каким сложным липидам относится кефалин?

- A. Гликолипиды
- B. Фосфолипиды
- C. Сфинголипиды
- D. Липопротеиды.

#### Задание №2

2. В каких тканях организма человека больше всего находится структурных липидов?
- A. Нервная ткань
  - B. Мышечная ткань
  - C. Эпителиальная ткань
  - D. Соединительная ткань.

#### Задание №3

3. Какой жидкий жир применяется в медицинской практике для растворения лекарственного препарата камфоры при подкожных инъекциях?
- A. Оливковое масло
  - B. Подсолнечное масло
  - C. Масло мяты
  - D. Льняное масло.

Эталоны ответов: 1-B; 2-D; 3-D.

#### Тема

### *Аминокислотный состав белков и пептидов*

**Актуальность темы.** Белки, как основа всего живого стоит в центре внимания исследователей. Химия белка – это проблема, которая никогда не была только «химической», а всегда соединяла в себе идеи и методы биологии, медицины, химии и физики. Белки составляют материальную основу химической деятельности клетки. Аминокислоты являются структурными компонентами всех и белков. Состав аминокислот и их последовательность расположения во многом определяют свойства и физиологическую функцию пептидов и белков.

**Общая цель:** уметь интерпретировать зависимость реакционной способности биоорганических соединений от природы химической связи и взаимного влияния атомов в молекуле: интерпретировать механизмы реакций различных классов биоорганических соединений, их превращения в биологических системах.

#### **Конкретные цели**

1. Интерпретировать особенности строения – аминокислот, как основы биополимеров – белков, которые являются структурными компонентами всех тканей организма.



2. Делать выводы о вариантах превращений в организме – аминокислот и анализировать зависимость образования из них физиологически активных соединений (ФАС) от строения и реакционной способности.

3. Объяснить механизм образования биологических аминов и их влияния на физиологические функции организма.

4. Объяснить зависимость физико-химических свойств белков от их аминокислотного состава.

5. Анализировать качественные реакции на α-аминокислоты для определения аминокислотного состава белков и использовать биуретовую реакцию для количественного определения белков.

### Теоретические вопросы

1. Состав, строение и классификация аминокислот.

2. Химические свойства аминокислот.

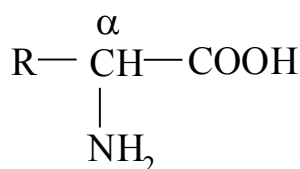
3. Важнейшие превращения аминокислот в организме.

4. Синтез аминокислот.

1. Аминокислоты – это органические соединения, в молекулах которых содержится одновременно карбоксильные и аминогруппы. Число карбоксильных групп в молекуле определяет ее основность; наибольшее значение имеют одноосновные и двухосновные аминокислоты.

В зависимости от числа аминогрупп различают моно- и диаминокислоты.

Поскольку в молекулах аминокислот присутствуют разные функциональные группы, они являются гетерофункциональными соединениями. Общая формула аминокислот:



где R – боковая цепь (боковой радикал).

В зависимости от строения боковой цепи, все аминокислоты делят на 4 класса: *неполярные или гидрофобные* (глицин, аланин, лейцин, изолейцин, валин, пролин, фениланин, триптофан, метионин); *полярные, незаряженные* (серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин); *полярные, положительно заряженные* (лизин, аргинин, гистидин); *полярные, отрицательно заряженные* (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота).

Кроме того, аминокислоты делят на две группы: циклические и ациклические.

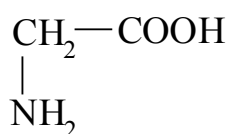
Среди ациклических можно выделить такие группы: моноаминомонокарбоновые, моноаминодикарбоновые, диаминомонокарбоновые, диаминодикарбоновые. Некоторые ациклические аминокислоты содержат серу (тиоаминокислоты) или ОН-группу (гидроксиаминокислоты). Циклические аминокислоты делят на гомо- и гетероциклические, в зависимости от того, как образовано кольцо: только углеродными или и другими атомами.

Гомоциклические – это фенилаланин, тирозин; гетероциклические – триптофан, гистидин, пролин.

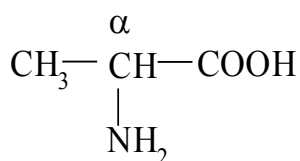
Изомерия алифатических моноаминокарбоновых кислот определяется положением аминогруппы в молекуле по отношению к карбоксильной; строением углеводородного радикала и наличием в молекуле хирального атома углерода.

Название аминокислот строится на основе тривиальных или систематических названий соответствующих монокарбоновых кислот с добавлением к ним префикса «амино-»; положение аминогруппы в молекуле по отношению к карбоксильной группе обозначают цифрами или буквами греческого алфавита.

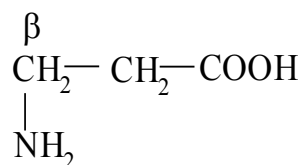
Простейшей алифатической насыщенной аминокислотой является аминокислота (2-аминоэтановая) кислота, которую называют глицином или гликоколом:



Аминопропионовой кислоте отвечают два изомера положения аминогруппы:

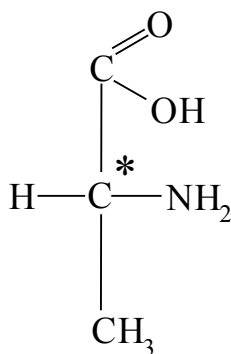


$\alpha$ -аминопропионовая  
(2-аминопропановая) кислота

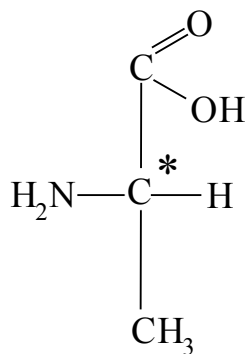


$\beta$ -аминопропионовая  
(3-аминопропановая) кислота

В молекуле аланина имеется хиральный атом углерода, потому аланин существует в виде двух зеркальных изомеров (энантиомеров, оптических антиподов):



D-(-)-аланин



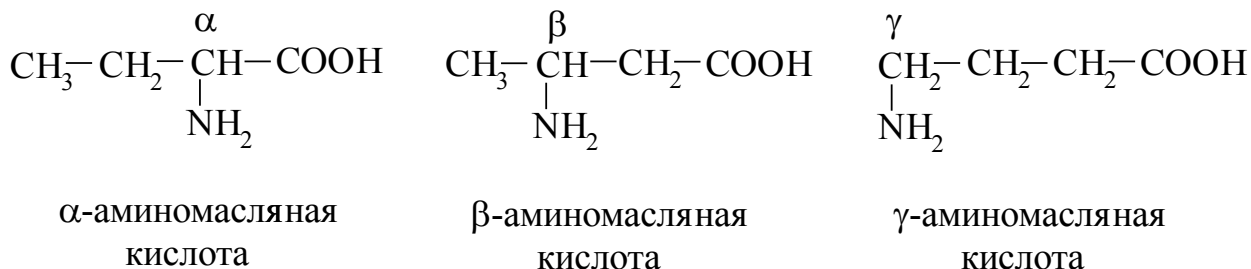
L-(+)-аланин

D-(-)-аланин вращает плоскость поляризации света влево, а L-(+)-аланин – вправо.

Большинство природных аминокислот принадлежат к L-ряду.

Все аминокарбоновые кислоты – кристаллические вещества, преимущественно хорошо растворимые в воде.

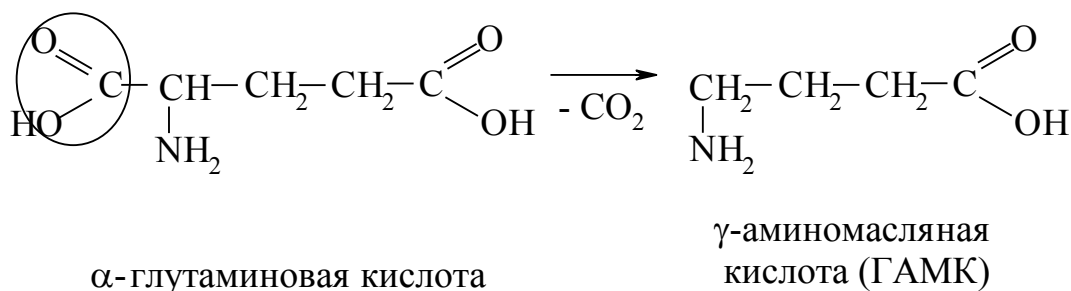
Аминомасляной кислоте отвечают три изомера положения аминогруппы в молекуле:



В молекуле α-аминомасляной кислоты присутствует хиральный атом углерода, поэтому она существует в виде двух энантиомеров – D-аминомасляной и L-аминомасляной кислот.

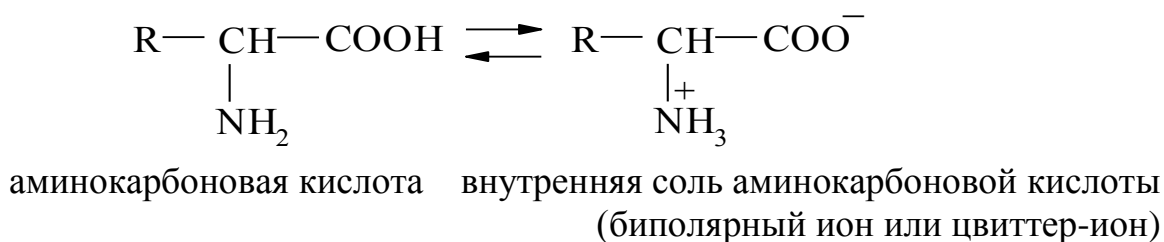
α-Аминомасляная кислота не принимает участие в образовании природных белков, но она встречается в биологических объектах в свободном состоянии. Содержание этой кислоты в тканях человека увеличивается при хроническом алкоголизме.

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) – продукт декарбоксилирования глутаминовой кислоты:



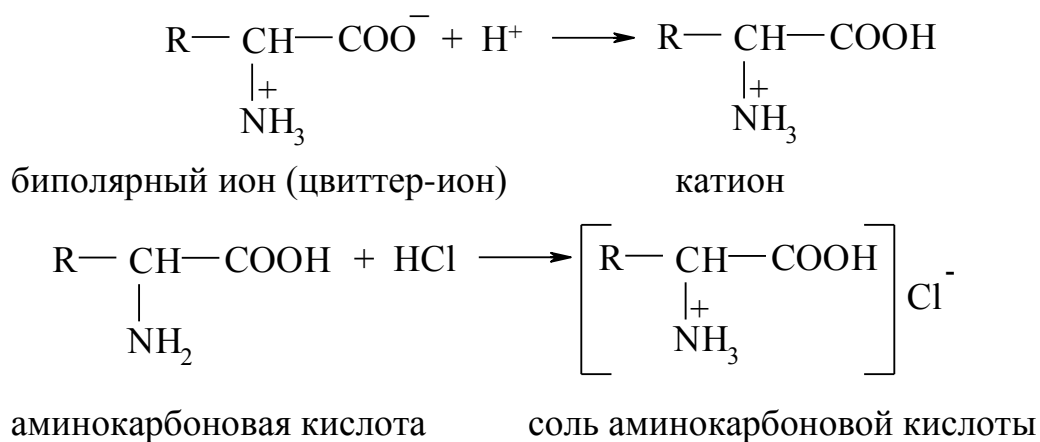
Лекарственные препараты на основе ГАМК – аминалон, гамалон – улучшают кровоснабжение мозга, снижают нервное напряжение, тревогу, страх, нормализуют сон, способствуют умственной деятельности.

2. Благодаря присутствию в молекулах аминокарбоновых кислот одновременно карбоксильных и аминогрупп они могут реагировать как кислоты и как основания. Некоторые свойства аминокислот являются результатом взаимного влияния и взаимодействия карбоксильных и аминогрупп. Кислотные и основные группы внутри молекулы аминокислот реагируют между собой:

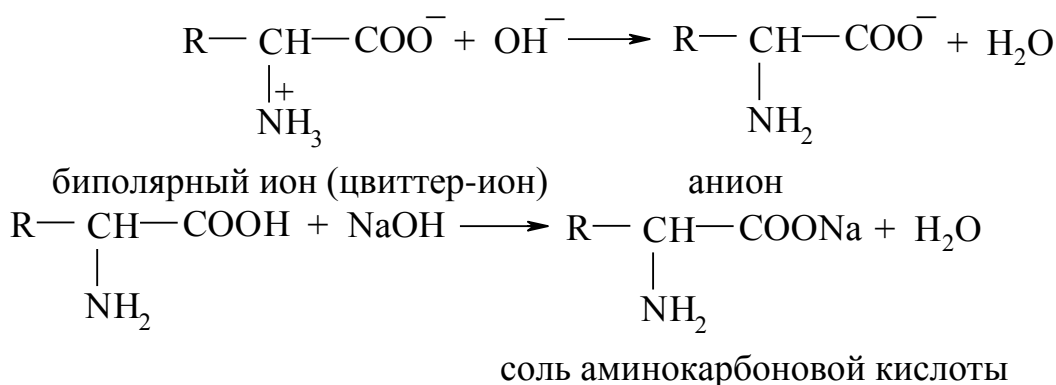


Поэтому водные растворы одноосновных моноаминокислот имеют нейтральную среду.

В кислой среде ( $\text{pH} < 7$ ) биополярные ионы аминокарбоновых кислот превращаются в их аммониевые катионы:

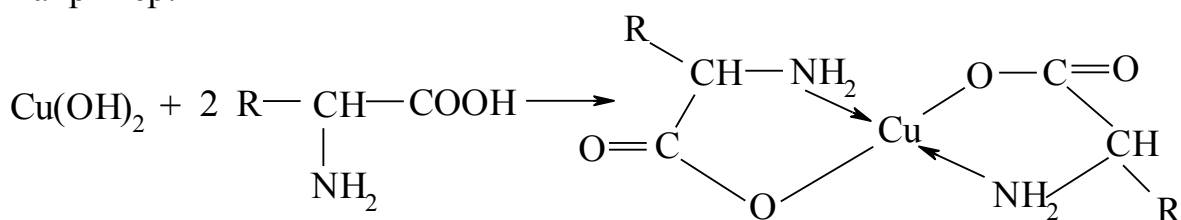


В щелочной среде ( $\text{pH} > 7$ ) биополярные ионы переходят в анионы:

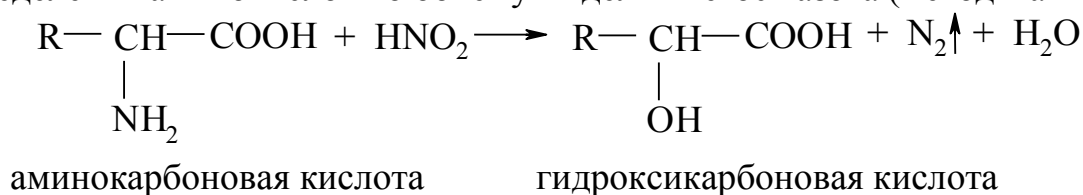


Характерной особенностью аминокарбоновых кислот является способность к образованию внутрикомплексных солей с катионами d-элементов.

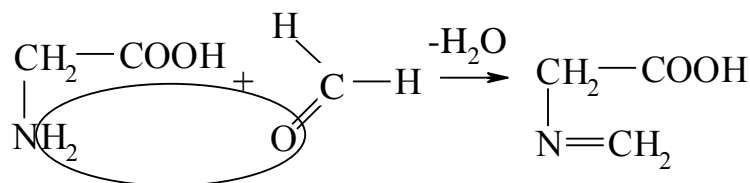
Например:



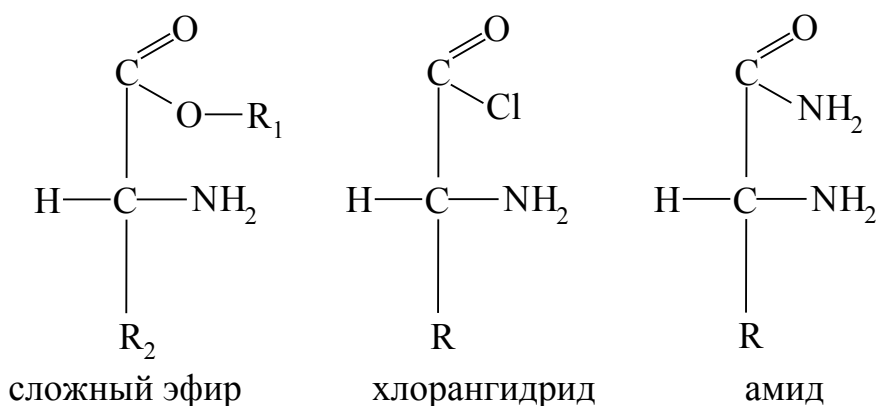
Аминокислоты с первичными аминогруппами ( $-\text{NH}_2$ ) реагируют с азотистой кислотой подобно первичным аминам (реакция используется для количественного определения аминокислот по объему выделившегося азота (метод Ван-Слайка):



Другой метод количественного определения аминокислот основан на действии с формальдегидом (метод Зеренсена):

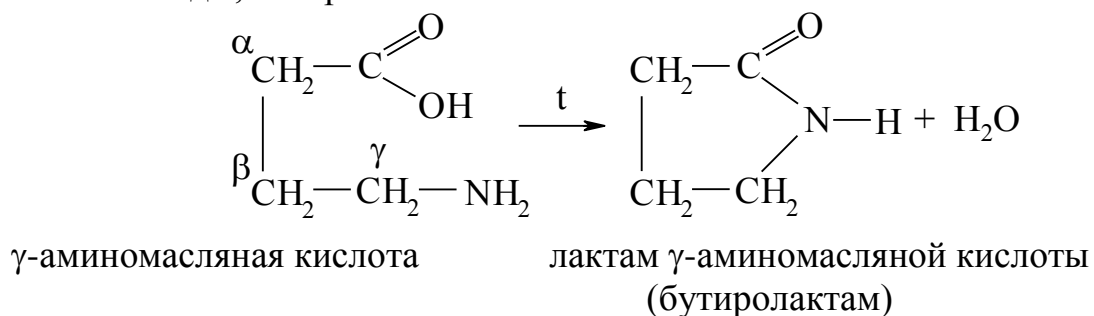


Подобно карбоновым кислотам аминокислоты за счет карбоксильных групп образуют различные производные: сложные эфиры, галогенангидриды, амиды и т.п.

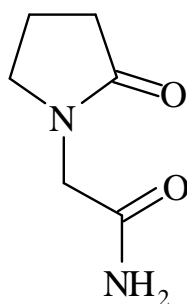


Различное взаимное расположение карбоксильных и аминогрупп в молекулах аминокислот придает последним некоторые отличительные свойства.

Так,  $\gamma$ -аминокислоты при нагревании легко образуют внутренние циклические амиды, которые называют лактамами:

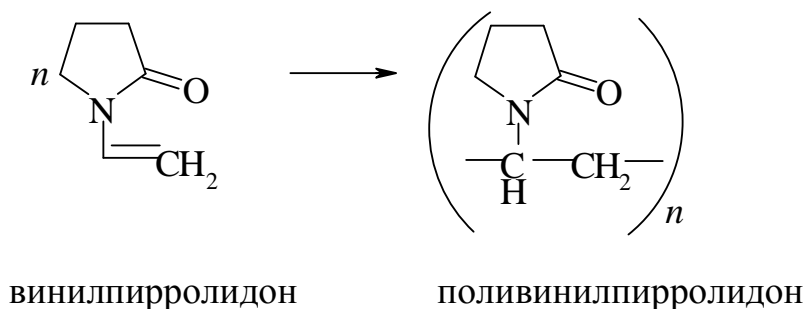


Некоторые лактамы являются структурными компонентами лекарственных препаратов. К ним относится ноотроп (noos (греч.) – память) пирацетам.

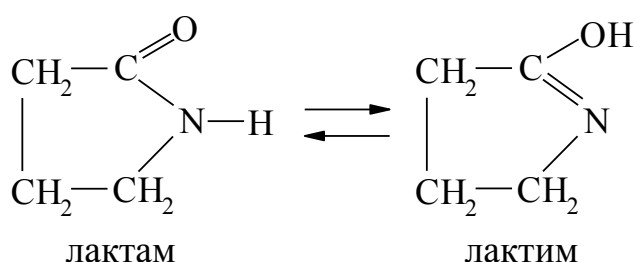


пирацетам

Такой лактам  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, как поливинилпирролидон, используется в качестве заменителя крови.

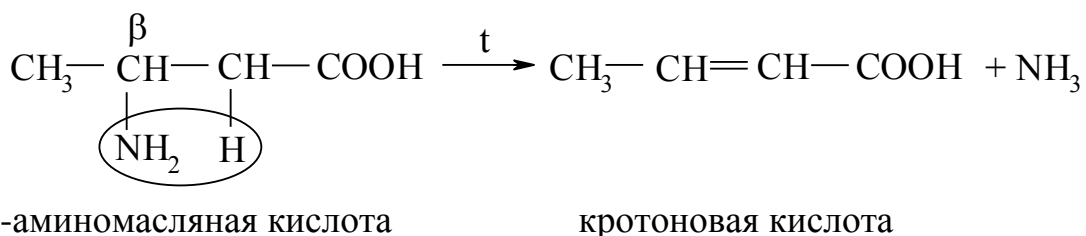


Лактамам присуща лактим-лактаманная таутомерия:

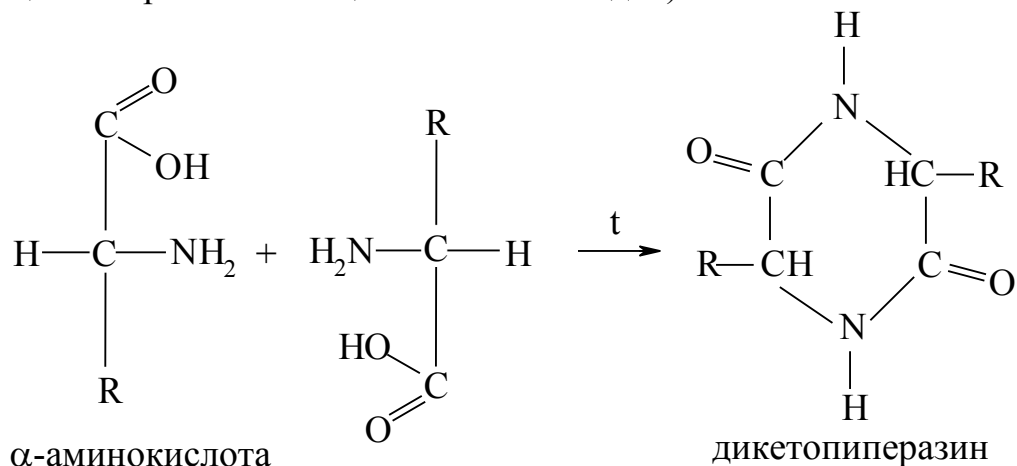


Лактамы подвергаются гидролизу в присутствии кислоты или щелочи, при этом снова образуется соответствующая аминокислота.

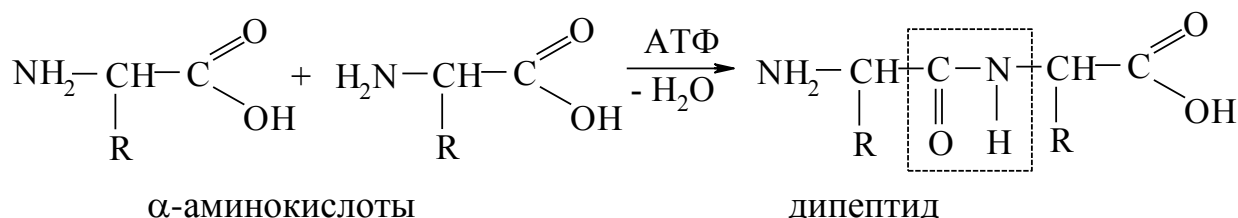
$\beta$ -аминокарбоновые кислоты при нагревании превращаются в ненасыщенные карбоновые кислоты:



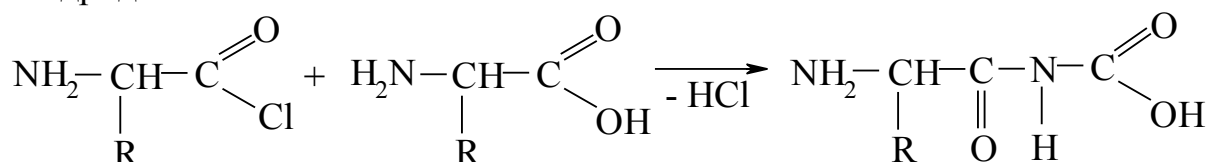
$\alpha$ -Аминокарбоновые кислоты при нагревании образуют циклические диамиды, которые называют дикетопиперазинами (реакция межмолекулярной дегидратации с образованием циклических амидов):



Под действием воды в присутствии кислоты или щелочи дикетопинеразины подвергаются гидролизу с образованием соответствующих аминокислот. В определенных условиях не самопроизвольно ( $\Delta G > 0$ )  $\alpha$ -аминокислоты в живом организме, используя энергию АТФ, принимают участие в образовании ациклических амидов, которые называют пептидами:

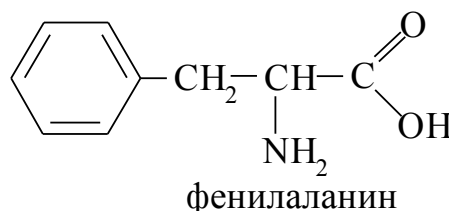
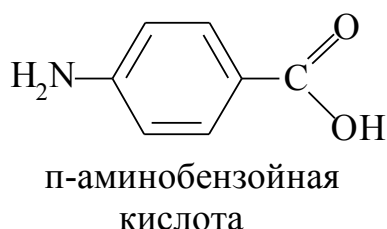


Таким же путем могут образовываться трипептиды, тетрапептиды и т.д. – полипептиды. Еще в 1902 году Фишер предложил синтез пептидов из хлорангидридов аминокислот:

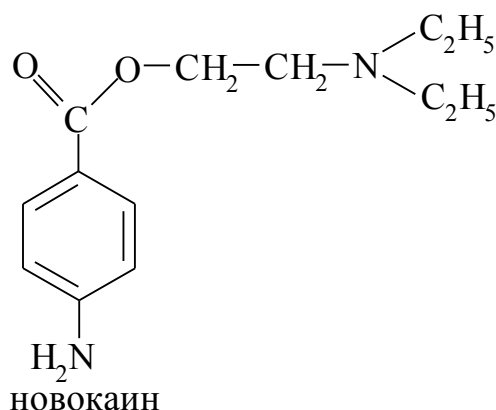
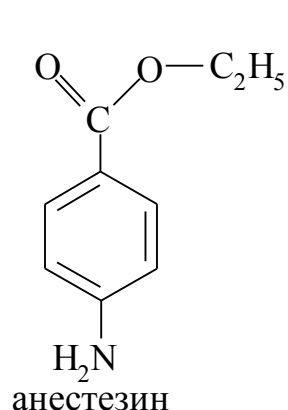


Все пептиды под действием воды в присутствии кислот или щелочей подвергаются гидролизу с образованием  $\alpha$ -аминокислот.

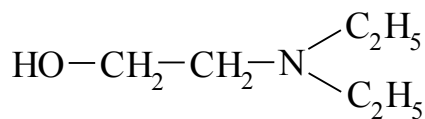
Среди ароматических аминокислот особое внимание заслуживают п-аминобензойная кислота и фенилаланин:



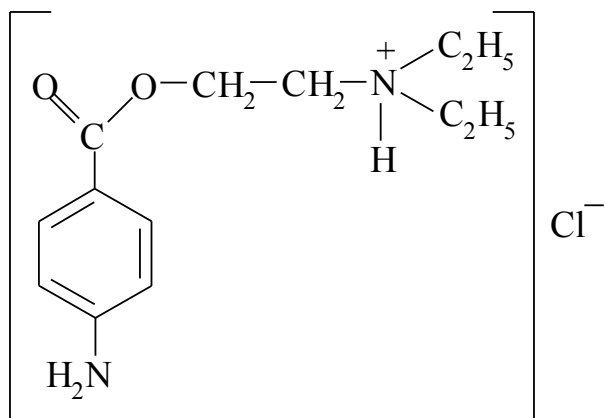
п-Аминобензойная кислота стимулирует рост микроорганизмов, ее относят к витаминам группы В. Она является исходным веществом для синтеза анестезирующих (обезболивающих) средств локального обезболивания. Особенно широкое применение имеют анестезин и новокаин:



Новокаин представляет собой сложный эфир п-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтилового спирта:

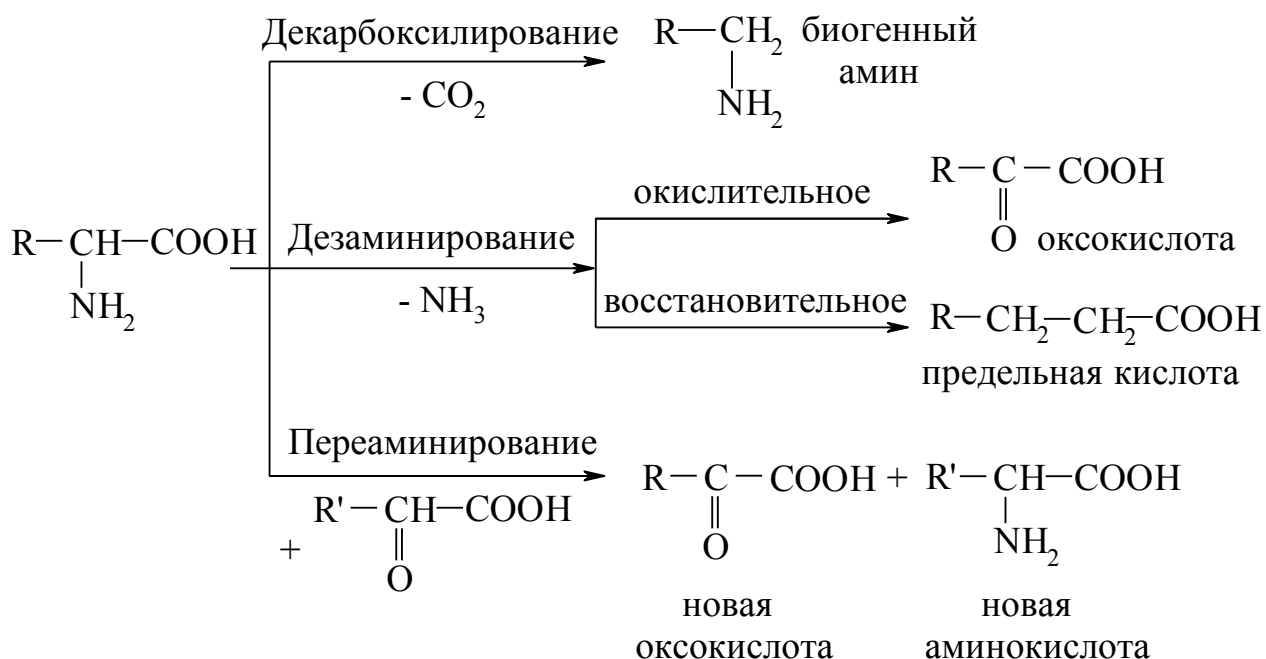


Этот эфир используют в виде соли хлороводородной кислоты, которая хорошо растворима в воде:



**3.** Основным химическим реактором живого организма, осуществляющим наиболее важные превращения аминокислот, является печень.

Наиболее важные метаболические превращения аминокислот – это декарбоксилирование, дезаминирование (окислительные и восстановительные) и переаминирование (трансаминирование):





## Гидроксилирования



Фениланин – одна из 20 аминокислот, которая образуется при гидролизе

**4. С биологической точки зрения аминокислоты классифицируются как**

Аминокислоты организма, если они не используются для синтеза белка, не

- 1) удаление аминогруппы и превращение ее в мочевины;

Аминокислоты, которые распадаются исключительно до ацетил КоА или

К кетогенным аминокислотам относятся лейцин и лизин, а изолейцин,

Аминокислоты жирного ряда (глицин, аланин) являются протеиногенными

**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

## Задание №1

1. Какой атом углерода в аспарагиновой кислоте является хиральным?

- A. 1-й
- B. 2-й
- C. 3-й
- D. 4-й

2. Какая среда водного раствора лизина?

- A. Кислая
- B. Основная
- C. Нейтральная
- D. Нельзя определить.

3. Декарбоксилирование – это процесс:

- A. Разрушения карбоксильной группы
- B. Введение карбоксильной группы
- C. Взаимодействия с аминогруппой
- D. Отнятие воды.

Эталоны ответов: 1-В; 2-В; 3-А.

#### Задание №2

1. Какие аминокислоты принимают участие в построении пептидов?

- A.  $\alpha$ -Аминокислоты
- B.  $\beta$ -Аминокислоты
- C.  $\gamma$ -Аминокислоты
- D.  $\delta$ -Аминокислоты.

2. Определите рН водного раствора цистеина:

- A.  $\text{pH} < 7$
- B.  $\text{pH} > 7$
- C.  $\text{pH} = 7$
- D. Может иметь любое значение.

3. В результате процесса переаминирования в организме образуются:

- A. Амины
- B. Амиды
- C. Новые аминокислоты
- D. Смеси различных соединений.

Эталоны ответов: 1-А; 2-А; 3-С.

#### Задание №3

1. Аминокислота глицин в водном растворе не окрашивает индикатор, потому что:

- A. Не диссоциирует
- B. Образует внутреннюю соль

- C. Выпадает в осадок
- D. Разлагается.

2. В мышцах, в отличие от ЖКТ имеет место дезаминирование:

- A. Восстановительное
- B. Окислительное
- C. Окислительно-восстановительная
- D. Нет ответа.

3. Реакцию взаимодействия аминокислот с азотистой кислотой используют для:

- A. Защиты карбоксильной группы
- B. Защиты аминогруппы
- C. Получения амидов
- D. Количественного определения аминокислот.

Эталоны ответов: 1-B; 2-B; 3-D.

## Тема

### ***Структурная организация белков. Физико-химические свойства белков. Реакции осаждения белков. Денатурация***

**Актуальность темы.** Белки – это особый класс веществ, которые встречаются во всех живых организмах. Они играют важную роль в жизнедеятельности организма. Исходя из структуры, белками называются высокомолекулярные полимеры, мономерами которых являются аминокислоты. В белках находятся 20 разных аминокислот. Белки выполняют целый ряд биологических функций. Так, белки-ферменты обуславливают обмен веществ в организме, есть в организме транспортные белки, которые перемещают вещества в крови, лимфе; часть гормонов – это белки или полипептиды. Процесс передачи наследственной информации не может происходить без белков. Все формы механического движения обусловлены белками мышц. Среди функций белков, важнейшими являются способность белков поддерживать онкотическое давление крови, регулировать обмен воды, поддерживать постоянство pH, служить источником энергии (до 10% энергии). Без знания строения и свойств ВМС невозможно познание сущности биологических процессов.

**Общая цель:** уметь анализировать соответствие структуры биоорганических соединений физиологическим функциям, которые они выполняют в организме, интерпретировать особенности строения и преобразования в организме биоорганических соединений.

### Конкретные цели

1. Интерпретировать особенности строения  $\alpha$ -аминокислот как основы биополимеров белков, которые являются структурными компонентами всех тканей организма.
2. Объяснять зависимость физико-химических свойств белков от их аминокислотного состава.
3. Уметь анализировать качественные реакции на  $\alpha$ -аминокислоты для определения аминокислотного состава белков и использования биуретовой реакции для количественного определения белков.

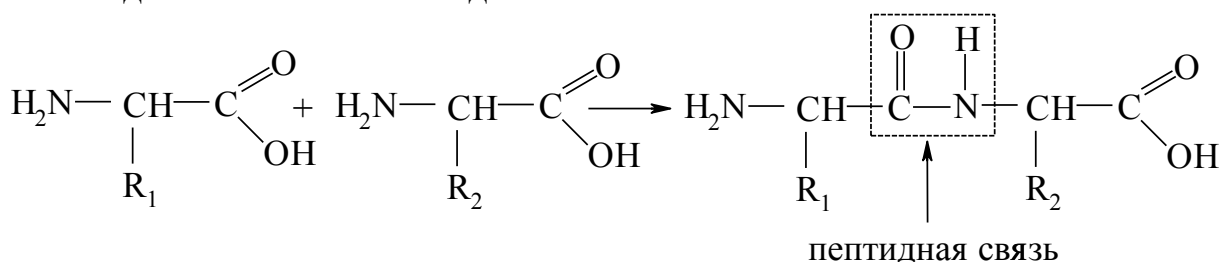
### Теоретические вопросы

1. Белки как биополимеры. Способы соединения  $\alpha$ -аминокислот в молекулах белков.
2. Химические связи, формирующие первичную, вторичную, третичную и четвертичную структуру белка.
3. Глобулярные и фибриллярные белки. Изучение уровней структурной организации белковых молекул.
4. Химический синтез пептидов и белков.
5. Факторы стабильности существования белков в коллоидных растворах.
6. Механизм осаждения белков. Виды осаждения белков. Реагенты, способствующие высаливанию. Необратимое осаждение. Факторы, вызывающие необратимое осаждение.
7. Денатурация, ее признаки. Факторы, способствующие денатурации белков. Ренатурация.

**1.** Белки – это высокомолекулярные азотосодержащие соединения, которые имеют пептидные (амидные) связи и при гидролизе расщепляются на аминокислоты.

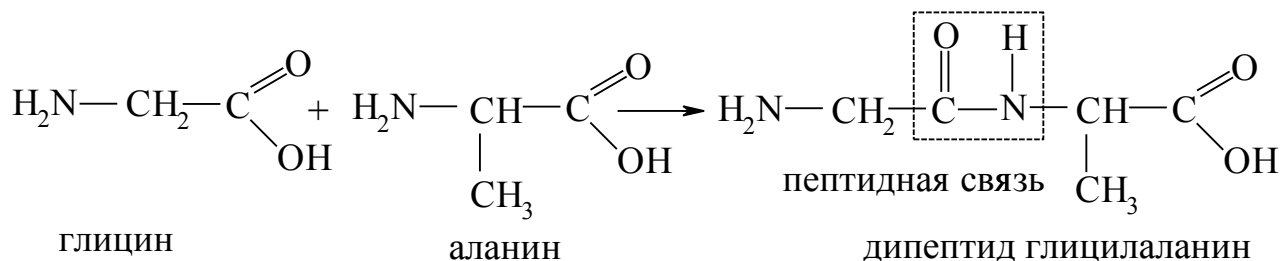
Белки также можно рассматривать как упорядоченные биополимеры, представляющие собой поликонденсаты  $\alpha$ -аминокислот. Пептидная связь создается в результате взаимодействия карбоксильной группы одной  $\alpha$ -аминокислоты с аминогруппой другой аминокислоты. Образующиеся соединения называются пептидами или полипептидами. Вследствие того, что атом углерода пептидной связи находится в  $sp^2$ -гибридизации, атомы, принимающие участие в образовании связи, расположены в одной плоскости.

Структура полипептида (полипептидной цепочки) является основой строения молекулы белка. Образование полипептидов и белков из остатков аминокислот связано с отщеплением молекул воды, поэтому белки и полипептиды являются поликонденсатами аминокислот:



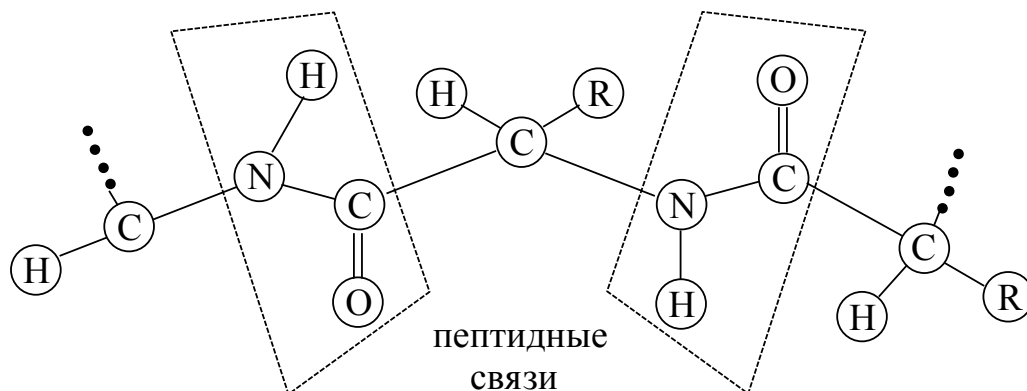
По количеству  $\alpha$ -аминокислотных остатков, которые принимают участие в построении пептида, различают олигопептиды (низкомолекулярные пептиды), содержащие в цепи не более 10 аминокислотных остатков, и полипептиды, в состав цепи которых входят до 100 аминокислотных остатков.

Конструкция полиамидной цепи однообразна для всего многообразия пептидов и белков. Эта цепь состоит из чередующихся амидных и метиновых групп (CH). На одном конце находится  $\alpha$ -аминокислота со свободной  $\text{NH}_2$ -группой. Этот конец цепи называют N-концом, на другом конце цепи имеется свободная  $\text{COOH}$ -группа, называют этот конец С-концом. Пептидные и белковые цепи принято записывать, начиная с N-конца; радикалы  $\alpha$ -аминокислот располагают в боковой цепи. Название пептидов образуют от названия соответствующих аминокислот. При этом аминокислоты, которые принимают участие в образовании пептидной цепи за счет карбоксильной группы, имеют окончание -ил, а принявшие участие аминогруппой – окончание -ин.



**2.** Молекулы белков могут состоять из одной или нескольких полипептидных цепей, каждая из которых имеет специфическое для данного белка чередование определенных  $\alpha$ -аминокислотных остатков. Физико-химические и биологические свойства белков обуславливаются не только химическим строением полипептидной цепи, но и пространственной конфигурацией всей молекулы. В белках различают четыре уровня структуры.

*Первичная структура.* Аминокислотная последовательность, т.е. порядок чередования  $\alpha$ -аминокислотных остатков, составляет первичную структуру пептидов и белков. В цепи  $\alpha$ -аминокислотные остатки соединены, как указывалось выше, между собой пептидной (ковалентной) связью. Все атомы, которые входят в пептидную группу, лежат в одной плоскости:



В основе полипептидной цепи чередуются плоские пептидные группы с одними (CH-R), которые способны вращаться вокруг связей.

Пептидные связи влияют не только на форму первичной структуры, но на более высокие уровни организации молекулы белка. Первичная структура – простейший уровень структурной организации молекулы белка.

*Вторичная структура* – это пространственная конформация полипептидной цепи. Первичная структура белка фиксируется в пространстве с помощью водородных связей, образующихся, в основном, между атомами кислорода карбонильных групп и атомом водорода амидных групп одной и той же пептидной цепи либо между различными полипептидными цепями. Эти связи стабилизируют вторичную структуру белковой молекулы. Наиболее типичной для белков является  $\alpha$ -спираль, существование которой доказали впервые Л. Полинг и Р. Кори. Закручивание полипептидной цепи в спираль происходит по часовой стрелке. Водородные связи возникают между пептидными группами каждого первого и четвертого, второго и пятого и т.д. остатками аминокислоты. На каждый виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатков.  $\alpha$ -спиральная конформация характерна для глобулярных белков. При наличии SH-групп между ними возникают дисульфидные связи в пределах одной полипептидной цепи (рис.5).

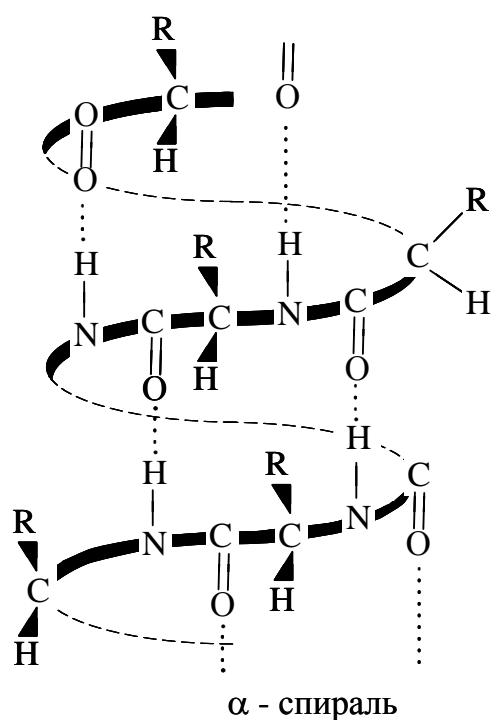


Рис. 5

Другим видом вторичной структуры является так называемая структура складчатого листа или  $\beta$ -конформация (рис.6). Она возникает между антипараллельными цепями, которые создают благоприятные условия для образования водородных связей между ними. Наличие спиральных структур доказано для таких белков, как кератин – белок соединительной ткани, миозин –

белок мышц.  $\beta$ -Конформация найдена в  $\beta$ -кератине и фиброине шелка.  $\beta$ -Конформация присуща фибриллярным белкам.

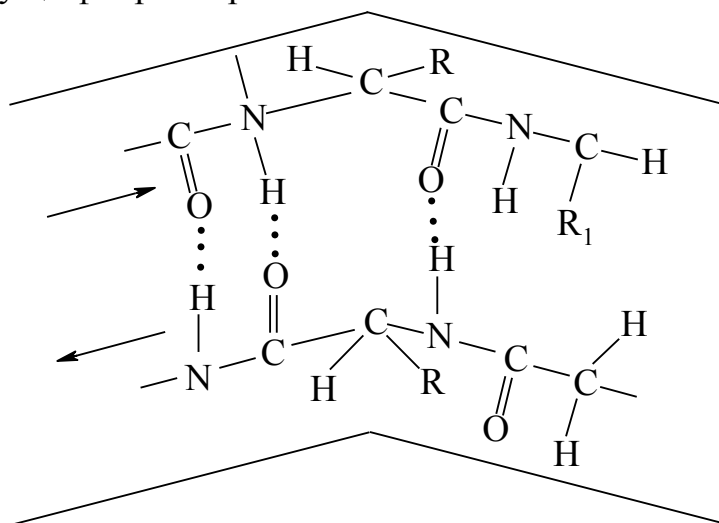
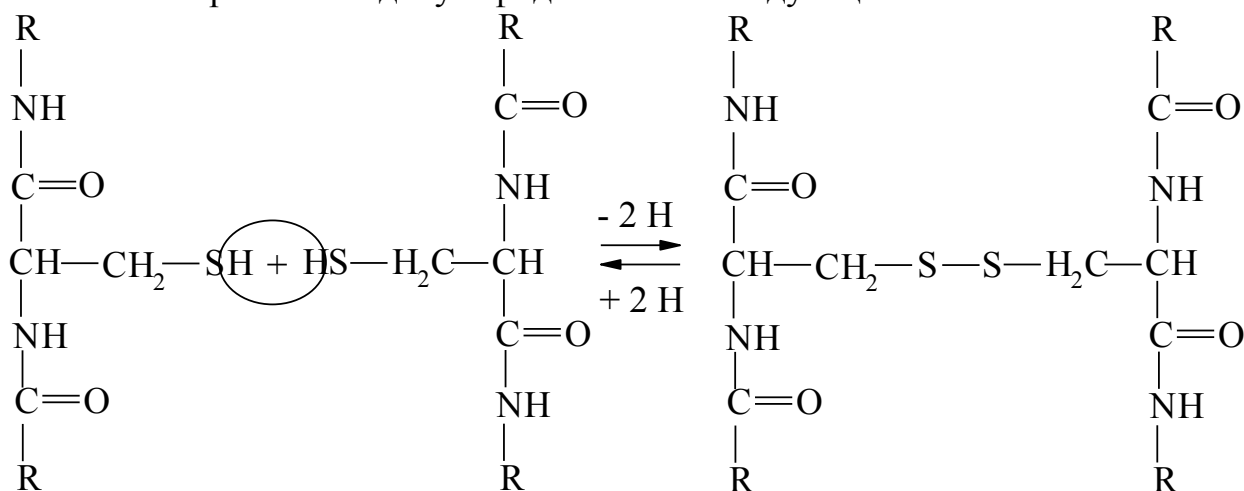


Рис. 6

Под *третичной структурой* понимают форму укладки (упаковки.) спиралей, т.е. вторичных структур с образованием глобул различной формы.

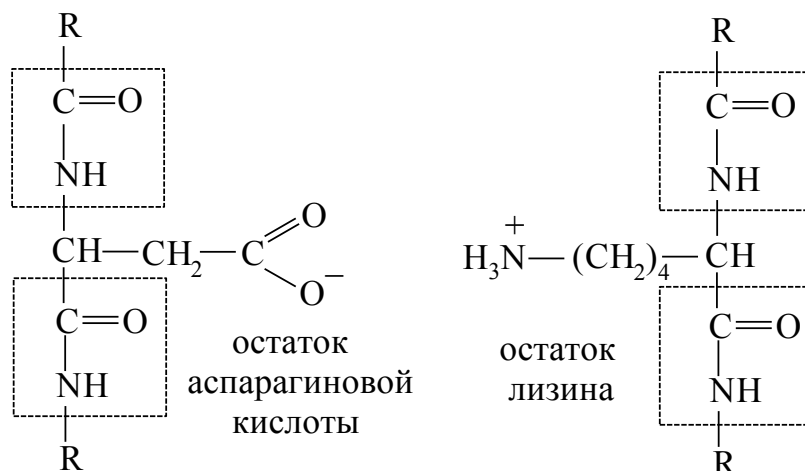
В то время как вторичная структура белка определяется водородными связями, многочисленные изгибы полипептидной цепи, придающие белкам третичную структуру, зависят не только от пептидных и водородных связей, но и от других типов взаимодействия, а именно сульфидных связей в цистеине (сульфидная связь), ионной и гидрофобной. Дисульфидная связь относится к ковалентным связям и возникает в результате отщепления двух атомов водорода от остатков цистеина. Этими связями могут соединяться остатки аминокислот в одной полипептидной цепи, особенно тогда, когда она образует определенные изгибы и спирали. Также дисульфидные связи могут образовываться между остатками цистеина двух полипептидных цепей. Стойкость некоторых белков (коллагена) в значительной мере обусловлена «прошиванием» дисульфидными связями витков спирали, образованной пептидной цепью молекулой белка.

Схема образования дисульфидной связи следующая:



Примером белковых структур, содержащих дисульфидные связи, могут быть инсулин и рибонуклеаза.

Ионная связь. Анионные группы ( $-\text{COO}^-$ ) пептидной цепи из остатков аспарагиновой или глутаминовой кислот и катионные группы ( $-\text{NH}_2^+$ ) остатка лизина как противоположно заряженные могут при сближении притягиваться и образовывать солевые связи (мостики). Схема солевой связи между двумя пептидными цепями:



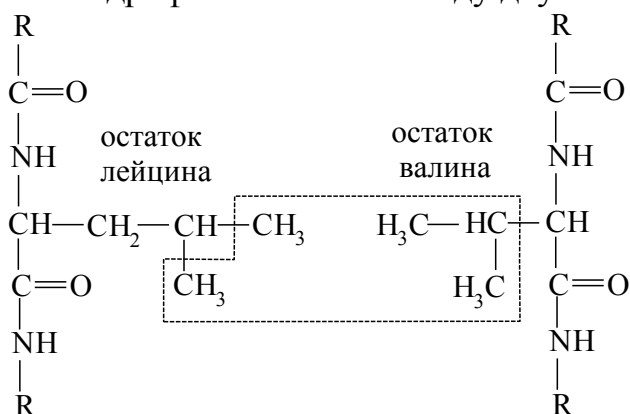
Они размещаются на внешней поверхности молекулы белка и находятся в гидратированном состоянии.

К ковалентным связям относятся псевдопептидные связи, возникающие между аминокетонами боковых радикалов лизина, аргинина и  $\text{COOH}$ -группами боковых радикалов аспарагиновой и глутаминовой кислот. Отсюда и название этого типа связи – подобная пептидной.

Гидрофобная связь образуется в результате сближения неполярных углеводородных радикалов таких аминокислот, как валин, лейцин и других.

Сближение этих радикалов обусловлено характером взаимодействия гидрофобных групп полипептидной цепи (метильной  $-\text{CH}_3$ , этильной  $-\text{C}_2\text{H}_5$  и других) с водой. Вблизи этих углеводородных радикалов молекулы воды перестраиваются в пространстве, образуя структуру, напоминающую кристаллы льда. В результате этого гидрофобные группы перемещаются во внутренние части молекул, а на поверхности белка размещаются гидрофильные ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $=\text{NH}$ ,  $-\text{SH}$ ), что и обуславливает гидратацию белков. При таком свёртывании полипептидных цепей в воде гидрофобные группы белка размещаются рядом друг с другом, а не с водой.

Схема образования гидрофобной связи между двумя пептидными цепями:





Также в третичной структуре молекул белка имеют место водородные связи. Они возникают между боковыми радикалами аминокислот различных участков цепи.

**Четвертичная структура.** Несколько отдельных полипептидных цепей способны укладываться в более сложные образования, называемые комплексами или агрегатами. При этом каждая цепь, сохраняя характерную для неё первичную, вторичную, и третичную структуры, выступают в роли субъединицы комплекса с более высоким уровнем пространственной организации. Такой комплекс представляет собой единое целое и выполняет биологическую функцию, не свойственную отдельно взятым субъединицам. Четвертичная структура закрепляется за счет водородных связей, ионных и гидрофобных взаимодействий между субъединичными полипептидными цепями. Четвертичная структура характерна лишь для некоторых белков, например гемоглобин.

В таблице представлены обобщенные данные о связях, которые стабилизируют разные уровни организации белковой молекулы.

Вид структуры белка	Связи, стабилизирующие структуру
Первичная структура (линейная полипептидная цепь)	<b>Пептидные связи</b> – между $\alpha$ -амино и $\alpha$ -карбоксильными группами аминокислот.
Вторичная структура ( $\alpha$ -спираль, $\beta$ -структура)	<b>Водородные связи</b> – между пептидными группами (каждая первая и четвертая) одной полипептидной цепи или между пептидными группами смежных полипептидных цепей. <b>Дисульфидные связи</b> – между SH-группами в пределах одной полипептидной цепи.
Третичная структура (глобулярная, фибриллярная)	<b>Дисульфидные связи</b> – между боковыми радикалами аминокислот разных участков пептидной цепи. <b>Водородные связи</b> – между боковыми радикалами аминокислот разных участков цепи. <b>Ионные связи</b> – между противоположно заряженными группами аминокислот каждой субъединицы. <b>Гидрофобные взаимодействия</b> – между неполярными радикалами аминокислот в водной среде.
Четвертичная структура белка (глобулярная)	<b>Ионные связи</b> – между противоположно заряженными группами аминокислот каждой субъединицы. <b>Водородные связи</b> – между боковыми радикалами аминокислотных остатков каждой субъединицы. <b>Гидрофобные взаимодействия</b> – между неполярными радикалами аминокислот в водной среде.

**3.** Известно большое количество белков различных по физико-химическим свойствам и биологической роли. Для систематизации и изучения предложено несколько классификаций.

В основе классификации лежит несколько признаков:

1. Форма белка, т.е. пространственная структура (конформация);
2. Физико-химические свойства;
3. Химический состав белков.

По форме молекул белки классифицируют как глобулярные и фибриллярные.

*Глобулярные белки.* Они имеют форму молекул, близкую к шарообразной (globulus – шарик, лат.). К ним относится большинство растворимых белков, таких как альбумины, белки молока, яиц и других.

*Фибриллярные белки.* Они имеют нитеподобную, вытянутую или фибриллярную форму молекулы. Длина таких молекул во много раз превышает их диаметр. К ним относится белок волос – кератин, белок шелка – фиброин, белок мышц – миозин и ряд других. Эти белки за счет указанной формы могут сжиматься и распрямляться, что обуславливает эластичность белков соединительной ткани и сокращение мышц.

Так, например, волосы состоят из фибриллярного белка (кератина). Он содержит большое количество аминокислоты цистеина. За счёт окисления цистеиновых остатков образуются дисульфидные мостики, соединяющие полипептидные цепи. Эти мостики придают своеобразную форму волосам человека (кучерявые, прямые). Используя восстановители можно разрушить дисульфидные мостики и придать волосам другую форму, а после подействовать на волос окисляющим агентом. Образуются новые дисульфидные связи, которые придадут волосам желаемую форму.

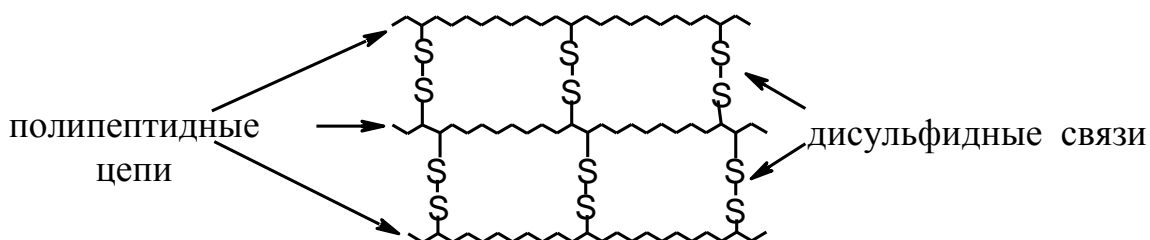


схема структуры волос

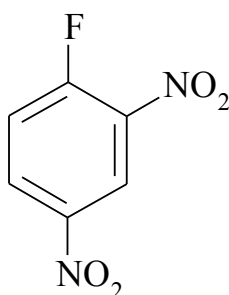
По составу белки подразделяются на простые (неконъюгированные) и сложные (конъюгированные).

Простые белки при гидролизе расщепляются на аминокислоты; сложные белки кроме аминокислот в своём составе содержат еще и вещества небелкового характера, которые определяют характер структуры и биологическое действие белка, например, гем в гемоглобине или нуклеиновые кислоты в нуклепротеинах.

Одной из важнейших задач современной науки является изучение строения природных полипептидов, которые представляют собой составные части белка. Как указывалось выше, специфичность белков определяется двумя важнейшими характеристиками – аминокислотным составом и аминокислотной последовательностью.

Аминокислотный состав белка устанавливается следующим образом: проводится полный гидролиз, а затем идентификация кислот, которые образовались хроматографическими методами. В настоящее время такой анализ осуществляется автоматически с помощью аминокислотных анализов.

Определение аминокислотной последовательности проводится путем отщепления  $\alpha$ -аминокислоты с N-конца или C-конца с последующей идентификацией отщепленной  $\alpha$ -аминокислоты. Довольно хорошее разработаны химические способы отщепления  $\alpha$ -аминокислот с N-конца. Впервые химический способ предложил Ф. Сенджер. Пептид обрабатывают в слабощелочной среде 2,4-динитрофторбензолом, который взаимодействует с  $\alpha$ -аминокислотой на N-конце, а затем полностью гидролизуют полученное соединение, из гидролизата выделяют и идентифицируют ДНФ-производное  $\alpha$ -аминокислоты находящееся на N-конце исходной пептидной молекулы.



2,4-динитрофторбензол

Другой метод установления аминокислотной последовательности называется методом деградации по Эдману. Сущность этого метода подобна первому. В качестве реагента, отщепляющего  $\alpha$ -аминокислоту используют фенилизотиоцианат. Преимущество этого метода состоит в том, что при выделении производного N-концевой аминокислоты остальная часть пептидной молекулы не разрушается, следовательно, операцию по отщеплению  $\alpha$ -аминокислот можно продолжать. Этот метод воспроизведен в автоматическом приборе – секвенаторе, с помощью которого можно осуществить 40-50 отщеплений.

Для определения аминокислотной последовательности используют также частичный кислотный или ферментативный гидролиз. При этом полипептид расщепляется на олигопептиды, которые можно разделить и идентифицировать хроматографическим методом. Часто полипептид расщепляют ступенчато с помощью специфических ферментов, способных разрывать пептидные связи.

Структурный анализ даже простого полипептида, каким бы методом он не проводился, требует много времени и сил. Так, например, Ф. Сенджер 10 лет занимался расшифровкой строения инсулина, сравнительно несложного полипептида, в составе которого содержится 51  $\alpha$ -аминокислотный остаток.

Для определения в белках  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -структур используют метод спектрополяриметрии. Метод базируется на способности аминокислотных остатков полипептидной цепи поворачивать площадь поляризованного луча.  $\alpha$  -

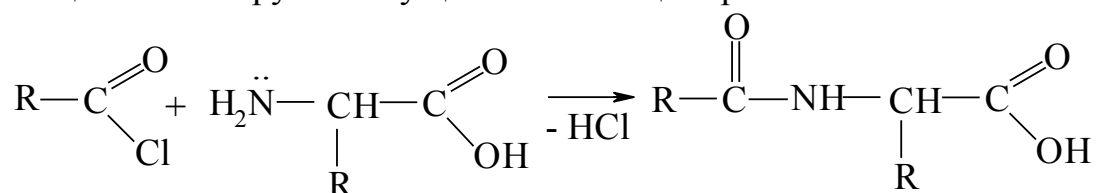
спирали и  $\beta$ -структуры поворачивают площадь поляризации света вправо. Между углом вращения и содержанием в белке  $\alpha$ - и  $\beta$ -структур существует прямая зависимость. Определяют степень спирализации белков (содержание  $\alpha$ -спиралей) с помощью УФ-спектрофотометрии.

4. Важной задачей современной науки является синтез пептидов заданного строения и физико-химических свойств. Пептиды заданного строения не удается получить прямой конденсацией  $\alpha$ -аминокислот, поскольку последние являются бифункциональными соединениями, даже в простейшем случае сочетания двух компонентов, например, глицина и аланина образуется четыре дипептида. При увеличении аминокислотных остатков количество возможных пептидов увеличивается. Так, из 20 аминокислотных остатков возможно получить  $10^{14}$  пептидов, т. е. очень большое количество сочетаний. Этим и обусловлено большое многообразие белков и пептидов.

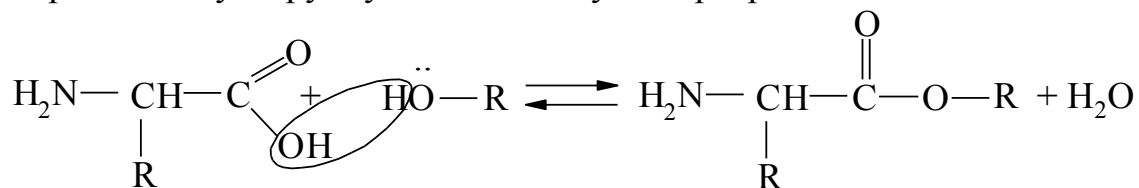
В настоящее время разработана методика синтеза пептидов, согласно которой на определенных этапах осуществляется защита (блокирование) одних функциональных групп и активация других функциональных групп.

Активированы должны быть карбоксильная группа одной аминокислоты и аминогруппа другой аминокислоты, т. е. те функциональные группы, которые образуют пептидную связь. Одновременно блокируют аминогруппу первой кислоты и карбоксильную группу другой аминокислоты.

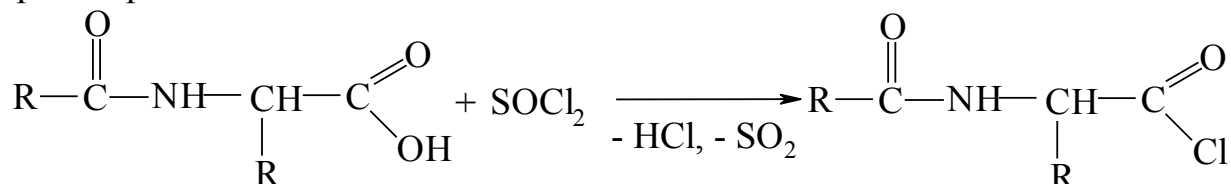
Защита аминогруппы осуществляется ацилированием:



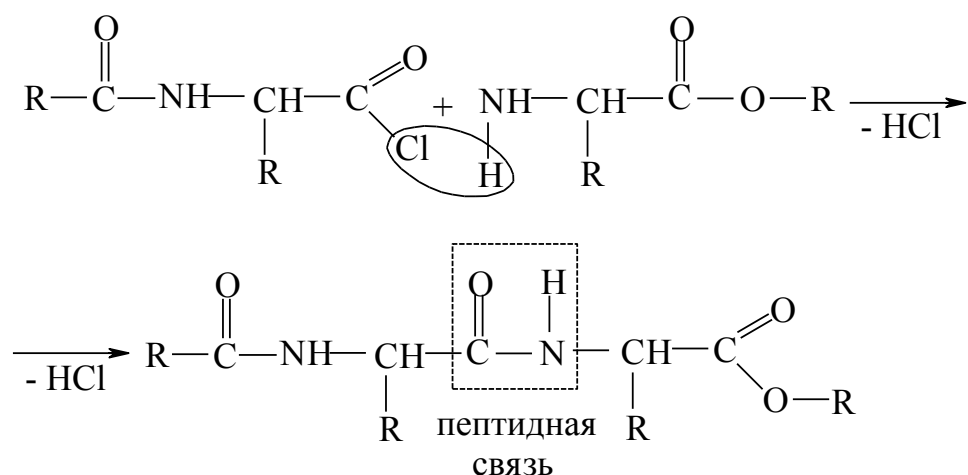
Карбоксильную группу защищают путем превращения её в сложный эфир:



Активация карбоксильной группы проводится путем превращения её в хлорангидрид:



Образование пептидной связи происходит по схеме:



Таким образом «шаг за шагом», последовательно происходит наращивание цепи. При этом приходится проводить большое число экспериментальных операций по выделению и очистке продукта на каждой стадии, что сопряжено с потерями – выход продукта не превышает 1 %.

Более перспективным методом химического синтеза белков является твердофазный синтез, предложенный Б. Меррифилдом (1963 г.). Этот метод отличается от вышеприведенного классического метода синтеза, тем, что используется твердый носитель в виде зерен полимерной стали, поверхность которых содержит хлорметильные группы  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  (якорные группы). На первой стадии первая  $\alpha$ -аминокислота с защищенной  $\text{NH}_2$ -группой прикрепляется (садится на якорь) к поверхности твердой фазы. Таким образом, возникает фиксированный С-конец будущей полипептидной молекулы. Защита с  $\text{NH}_2$ -группы снимается и добавляется другая  $\alpha$ -аминокислота с защищенной аминогруппой. Образование пептидной связи происходит в присутствии вещества активирующего карбоксильную группу. Если снять защиту с  $\text{NH}_2$ -группы, то синтез пептида можно осуществлять дальше. При этом отмывание от примесей производят после каждой ступени на носителе. И лишь после окончания синтеза полипептид снимают с носителя. В настоящее время этот синтез осуществляется с помощью приборов-синтезаторов.

Школой академика М.М. Шемякина предложен так называемый жидкофазный метод синтеза белков, в котором твердый полимерный носитель заменен растворимым полистиролом. В этом методе сохраняются преимущества синтеза, проводимого в растворе: более высокая скорость реакций и более широкий выбор реагентов и защитных групп.

**5.** Водные растворы белков являются термодинамически устойчивыми и могут долгое время находиться в таком состоянии, не выпадая в осадок. Другими словами они имеют свойства истинных растворов. Наряду с этим из-за высокой молекулярной массы (свыше 4-5 тысяч дальтон) растворам белка характерны свойства коллоидных растворов: малая скорость диффузии, неспособность проходить через полупроницаемые мембраны; высокая вязкость, способность рассеивать лучи видимого света. И все-таки растворы белков не являются типичными коллоидными растворами, которые проявляют стабильность при

наличии стабилизаторов, необходимых для предупреждения осаждения коллоидов. Коагуляция белков может быть обратимой и необратимой. Двойственность свойств обусловлена аминокислотным составом белка и структурной организацией.

При растворении белков в воде, благодаря наличию в них свободных amino- и карбоксильных групп, расположенных на поверхности молекулы белка, обуславливаются кислотно-основные свойства. Кислотные свойства белка зависят от присутствия глутаминовой и аспарагиновой кислот. Меньший вклад в кислотность белка вносят тирозин и цистеин, т. к. степень диссоциации их незначительна. Если в молекуле белка преобладают кислые аминокислоты, то белки проявляют кислотные свойства и называются кислыми белками (например, фермент желудка пепсин). При этом заряд молекул белка положительный. Щелочные свойства белков обусловлены преобладанием основных аминокислот (лизин, аргинин, гистидин), за способность проявлять основные свойства белки называются основными, а заряд молекул белка отрицательный.

Заряд молекулы белка обуславливает устойчивость коллоидных растворов белка за счет отталкивания одноименно заряженных молекул.

При растворении белка происходит соединение молекул воды с диссоциированными функциональными группами – это не простая адсорбция, а электростатическое соединение. В результате образуется гидратная оболочка. Наряду с этим с молекулами воды взаимодействуют и другие полярные группы боковых радикалов (ОН, SH, CONH), соединяясь водородными связями, обуславливая гидрофильность молекул белка. Кроме этого, сами особенности структуры белка (содержание в нем одной или нескольких полипептидных цепей и их размещение в пространстве) создают большой объем молекулы белка, что также способствует связыванию воды. Образующаяся гидратная оболочка вокруг молекул белка обуславливает устойчивость молекул белка в коллоидных растворах.

В изоэлектрическом состоянии белка происходит уравнивание отрицательных и положительных электрических зарядов – молекула белка электронейтральна. В этом случае гидрофильность молекулы белка наименьшая. Если гидрофильность молекул по той или иной причине снижается, то и устойчивость молекул уменьшается.

Таким образом, к факторам стабильности существования белков в коллоидных растворах относятся наличие электрического заряда белковых частиц и гидратных оболочек (гидрофильность).

**6.** Как указывалось выше, растворы белков термодинамически устойчивы и самопроизвольно не осаждаются, факторами устойчивости являются гидратная оболочка и электрический заряд.

Одним из видов осаждения белков из растворов является процесс высаливания, который осуществляется с помощью концентрированных растворов солей щелочных и нещелочных металлов. При добавлении такого раствора к раствору белка происходит диссоциация солей. При этом, если учесть, что растворы солей концентрированы, образуются в большом количестве ионы этих

солей, которые притягивают к себе молекулы воды с последующим образованием гидратной оболочки, за счет этого разрушается гидратная оболочка белка, которая обеспечивает устойчивость белка в растворе. Наряду с этим одновременно ионы соли адсорбируются на заряженных молекулах белка, снижая заряд этих молекул или полностью нейтрализуя заряд, что способствует осаждению белка.

В качестве реагентов для высаливания используют вещества с резко выраженной полярностью молекул (спирт, ацетон), а также активно гидратирующиеся ионы многих сильных электролитов ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , соли магния и фосфаты). Одним из наиболее мягких дегидратирующих средств является сульфат аммония, белки, осажденные этой солью практически не денатурируются. Однако  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  несколько смещает pH растворов в кислую сторону, в результате чего понижается заряд белковых частиц.

Высаливание белков обычно проводят при пониженной температуре (до  $5^\circ\text{C}$ ), чтобы не вызвать денатурацию белков. На растворимость белков при использовании водоотнимающих растворителей – метилового, этилового спиртов, ацетона существенно влияют добавки солей, изменяющих pH раствора.

Высаливающее действие электролитов зависит от способности ионов этих электролитов гидратироваться. Ф. Гофмейстером была установлена следующая последовательность высаливающего действия анионов – **лиотропный ряд**:



Ионы, расположенные левее  $\text{Cl}^-$ , способны отнимать воду, ионы, расположенные правее  $\text{Cl}^-$ , наоборот, повышают устойчивость белков, сами адсорбируются на них, принося с собой добавочную воду и заряд. Наибольшее высаливающее действие характерно аниону сульфата ( $\text{SO}_4^{2-}$ ). Катионы располагаются в лиотропном ряду следующим образом:



На практике для высаливания белков чаще всего используют соли аммония и натрия.

Процесс высаливания по своей природе и механизму существенно отличаются от коагуляции электролитами. Коагуляция происходит при небольших концентрациях электролитов, а высаливание – в очень концентрированных растворах. Влияние природы ионов на процессы коагуляции и высаливания противоположно.

Осаждение белков проводится при высаливании без нарушения их нативной природы. После отмывки электролитов могут быть снова переведены в растворенное состояние.

Существуют методы осаждения необратимые. Это имеет место, когда происходят глубокие нарушения структуры молекулы белка. Так, при повышении температуры разрушается гидратная оболочка молекулы белка и изменяется ее структура. Вследствие этого белок теряет гидрофильность и легко осаждается.

Механизм осаждения белков под действием солей тяжелых металлов ( $\text{Cu}$ ,  $\text{Pb}$ ,  $\text{Hg}$ ,  $\text{Ag}$  и др.) отличаются от механизма процесса высаливания. Ионы тяжелых

металлов взаимодействуют с белками, образуя нерастворимые в воде комплексы. Поэтому осаждение белка под влиянием солей тяжелых металлов, также как и при действии высоких температур, является процессом необратимым.

7. В нативном состоянии все белки обладают характерной структурой и определенными физико-химическими и биологическими свойствами. Под влиянием внешних факторов – изменение температуры, pH-среды, действие тяжелых металлов, облучение, воздействие химических веществ – многие белки теряют свою структуру и свойства, молекула белка переходит в хаотическое состояние. В этих условиях белок теряет нативные специфические свойства и приобретает новые, не характерные для данного белка. Такие изменения, в большинстве случаев, необратимые или малообратимые, называются денатурацией белка. Наиболее характерным признаком денатурации белка, является резкое снижение или полная потеря белком его биологической активности. Например, денатурированный инсулин теряет свои специфические качества гормона, пепсин – способность переваривать белки, а белки – антитела – свои защитные свойства. При денатурации белков, как правило, не происходит существенных нарушений пептидных связей в полипептидных цепях, т.е. сохраняется первичная структура белков. В основе денатурации лежит разрыв связей, которые стабилизируют высшие структуры белка (четвертичная, третичная, вторичная). В результате происходит разрыв полипептидной цепи и белок принимает форму неупорядоченного клубка и выпадает в осадок. Денатурация характерна только для природных белков.

К химическим реагентам, вызывающим денатурацию белка относятся кислоты, щелочи, алкалоиды, соли тяжелых металлов (ртуть, медь, кадмий и др.). Лучше денатурируются белки в очень сильных кислотах ( $\text{pH} < 2$ ) или щелочах ( $\text{pH} > 10-11$ ). Ионы тяжелых металлов и алкалоиды образуют с полярными группами белков прочные нерастворимые комплексы, что сопровождается разрушением водородных и ионных связей и полной потерей белком нативных свойств.

Денатурация может быть обратимой, при этом называется она ренатурацией. Она приводит к легко восстанавливаемому изменению в структуре и восстановлению биологических свойств белка. Для денатурированных белков характерны такие признаки:

- 1) в сравнении с нативными белками, в них увеличивается количество свободных функциональных групп ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OH}$ ), т.к. часть их была спрятана в середине белковой молекулы и не выявлялась обычным методом;
- 2) уменьшение растворимости и выпадение в осадок (из-за потери гидратной оболочки, нейтрализации заряда, повышения вязкости, освобождения гидрофобных радикалов);
- 3) изменение конфигурации белка;
- 4) потеря биологической активности.



**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

**Задание №1**

1. Какой заряд имеет молекула белка в щелочной среде?

- А. Отрицательный
- В. Положительный
- С. Нейтральный.

2. Какие связи практически не разрушаются?

- А. Дисульфидные
- В. Пептидные
- С. Ионные.

3. В состав какого белка входит магний?

- А. Каталаза
- В. Хлорофилл
- С. Пероксидаза.

Эталоны ответов: 1-В; 2-В; 3-В.

**Задание №2**

1. Какой из перечисленных белков является глобулярным?

- А. Коллаген
- В. Белок яйца
- С. Кератин.

2. Какой из перечисленных факторов стабилизирует белок в растворе?

- А. Величина молекулярной массы
- В. Гидратная оболочка
- С. Концентрация белка в растворе.

3. Необратимое осаждение белков в растворе производят под действием:

- А. Насыщенных растворов солей щелочных и щелочноземельных металлов
- В. Электрофорезом
- С. Высокой температуры.

Эталоны ответов: 1-В; 2-В; 3-С.

**Задание №3**

1. Какой реагент вызывает обратимое осаждение белков?

- А. Хлорид ртути
- В. Сульфат натрия
- С. Нитрат серебра.

2. Какой из перечисленных белков относится к сложным?

- А. Альбумин
- В. Гемоглобин
- С. Миозин.

3. Основными связями, стабилизирующими вторичную структуру белка, являются:

- А. Дисульфидные
- В. Водородные
- С. Пептидные.

Эталоны ответов: 1-В; 2-В; 3-В.

## Тема

### ***Классификация, строение и значение биологически важных гетероциклических соединений***

**Актуальность темы.** Большое значение гетероциклических соединений обусловлено тем, что их циклы лежат в основе многих природных соединений: как биомолекул – структурных компонентов клеток, так и низкомолекулярных физиологически активных веществ – растительных алкалоидов, синтетических лекарственных препаратов.

**Общая цель:** сформировать знания строения и особенностей химического поведения гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью.

#### **Конкретные цели**

1. Уметь объяснять зависимость реакционной способности гетероциклических соединений от их строения;
2. Уметь прогнозировать их лабораторный синтез с целью получения лекарственных средств, а также биосинтез в организме;
3. Уметь интерпретировать механизмы участия гетероциклов в составе витаминов, гормонов и коферментов в различных биохимических превращениях.

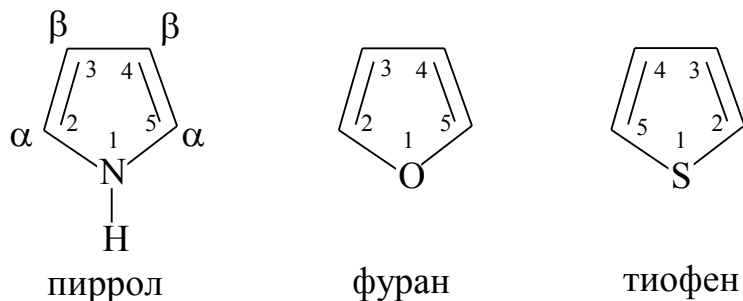
#### **Теоретические вопросы**

1. Классификация гетероциклов по размерам, количеству и природе гетероатомов.
2. Ароматичность гетероциклов.
3. Биологически важные соединения с пятичленными гетероциклами.
4. Биологически важные соединения с шестичленными гетероциклами.
5. Алкалоиды.

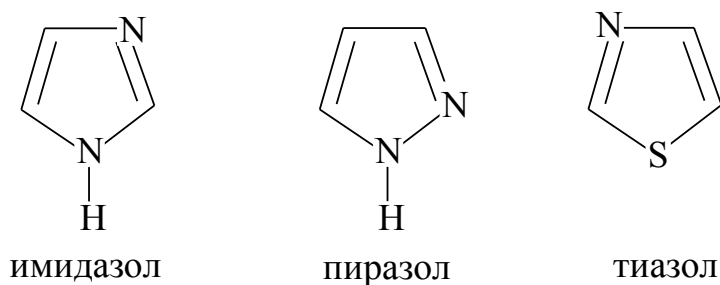
**1.** Гетероциклы, представляющие для нас интерес, различаются между собой природой гетероатома (одного или двух) и размерами цикла: пяти-,

шестиленные циклы, реже – семиленные. Обычно используются их тривиальные названия. Нумерацию отдельных атомов в цикле начинают с гетероатома. Иногда атомы углерода обозначаются буквами греческого алфавита, начиная с С-атома, стоящего рядом с гетероатомом.

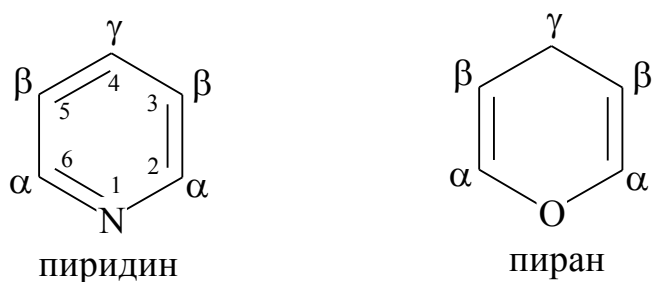
*Пятиленные гетероциклы с одним гетероатомом*



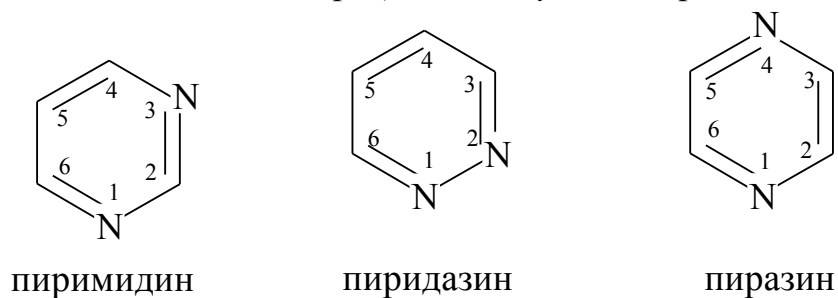
*Пятиленные гетероциклы с двумя гетероатомами*



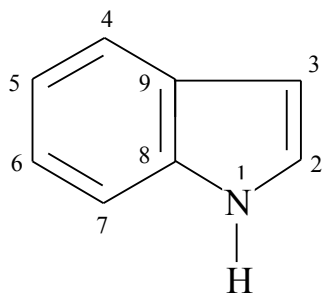
*Шестиленные гетероциклы с одним гетероатомом*



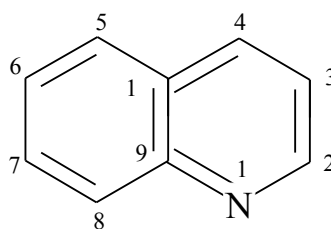
*Шестиленные гетероциклы с двумя гетероатомами:*



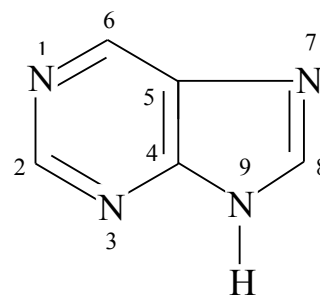
## Конденсированные гетероциклы



индол



хинолин



пурин

2. Выше перечисленные гетероциклические соединения имеют ароматические свойства (гетероароматические соединения). Органическое вещество является *ароматическим*, если его структура представляет собой плоский цикл, образованный  $\sigma$ -связями, с количеством сопряженных  $\pi$ -электронов ( $N$ ), равных:  $N = 4n + 2$ , где  $n$  (число циклов) = 1,2,3 и т.д. (*правило Хюккеля*).

Имея электронную конфигурацию  $1s^2 2s^2 2p^3$ , атом азота в составе гетероциклов формирует три гибридные  $sp^2$ -орбитали, которые образуют, соответственно, три ковалентные  $\sigma$ -связи этого атома. При этом в зависимости от размера цикла (пяти- или шестичленный) и от того, один или два  $p$ -электрона (из двух неспаренных электронов азота) будут включены в сопряженную  $\pi$ -систему, влияние гетероатомов азота на образование ароматического секстета будет различным. Согласно этим обстоятельствам различают атомы азота *пиридинового* или *пиррольного* типа.

В молекуле *пиридина* для образования  $\sigma$ -связи используются две (из трех) гибридные орбитали, а на сопряжение «ушел» негибридный  $p$ -электрон. Оставшаяся неподеленная пара электронов на третьей гибридной орбитали определяет свойства пиридина как *основания и нуклеофила*. Атом азота, как более электроотрицательный по сравнению с углеродом, оттягивает на себя электронную плотность с кольца. Поэтому, системы с пиридиновым азотом называют  *$\pi$ -недостаточными*.

В молекуле *пиррола* в образовании трех  $\sigma$ -связей участвуют все гибридные орбитали. Для образования ароматического секстета пятичленного цикла  $\pi$ -электронов используются оба оставшиеся  $p$ -электрона, находящиеся на негибридной орбитали. Такую систему называют  *$\pi$ -избыточной*. К ней относятся также *фуран и тиофен*.

Два атома азота в *имидазоле, пиразоле и пиримидине* имеют различное электронное строение и по разному взаимодействуют с циклической структурой молекулы, что определяет химические свойства соответствующих биоорганических соединений.

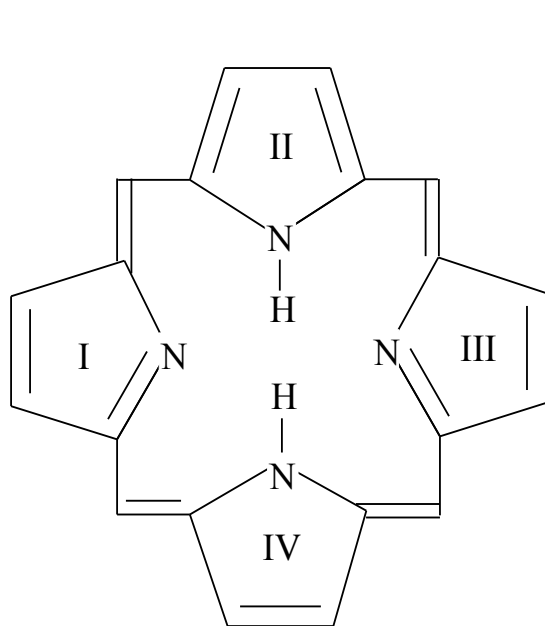
Так, соединения с *пиридиновым* атомом азота за счет неподеленной пары электронов представляют собой основания Льюиса и могут взаимодействовать с сильными кислотами, образуя соли:



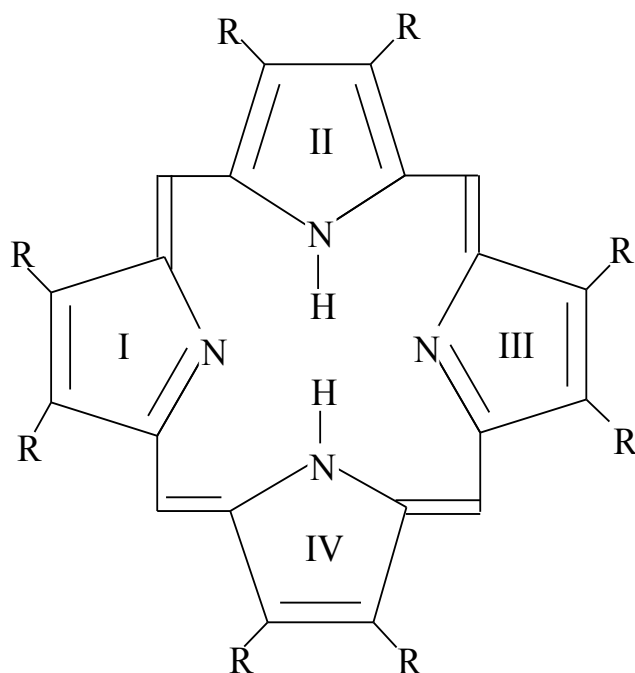
The diagram shows the chemical reaction of pyrrole with sodium amide ( $\text{NaNH}_2$ ). On the left is the reactant, pyrrole, represented as a five-membered ring with two double bonds and an NH group. Below it is the label "пиррол". In the center is a reaction arrow pointing to the right. Above the arrow is " $\text{NaNH}_2$ " and below it is " $-\text{NH}_3$ ". To the right of the arrow is the product, sodium pyrrolide, which has the same five-membered ring structure but with an NNa group instead of NH. Below it is the label "пирролнатрий".



157



порфин

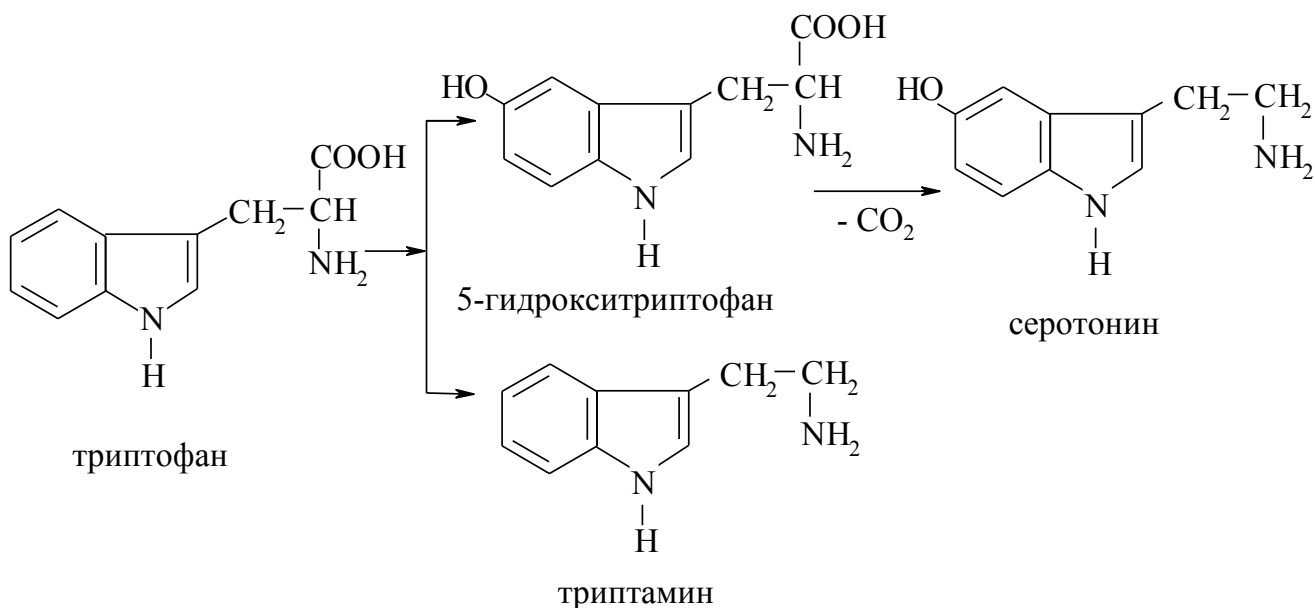


порфирин

*Порфирины* в комплексе с атомом металла – *металлопорфирины* – являются компонентами (*простетическими группами*) сложных белков. Например, *гем* – простетическая группа *гемоглобина* (кислород-транспортирующего белка эритроцитов) – является комплексным соединением железа(II) с порфириновым циклом. К металлопорфириновым белкам относятся: *миоглобин* (кислород-депонирующий белок мышц), дыхательные ферменты митохондрий – *цитохромы*, ферменты, которые участвуют в обмене перекиси водорода – *каталаза и пероксидаза*, *хлорофилл* – фотосинтезирующий белок растений. Модифицированная тетрапиррольная структура в комплексе с ионом кобальта входит в состав *витамина B<sub>12</sub>*.

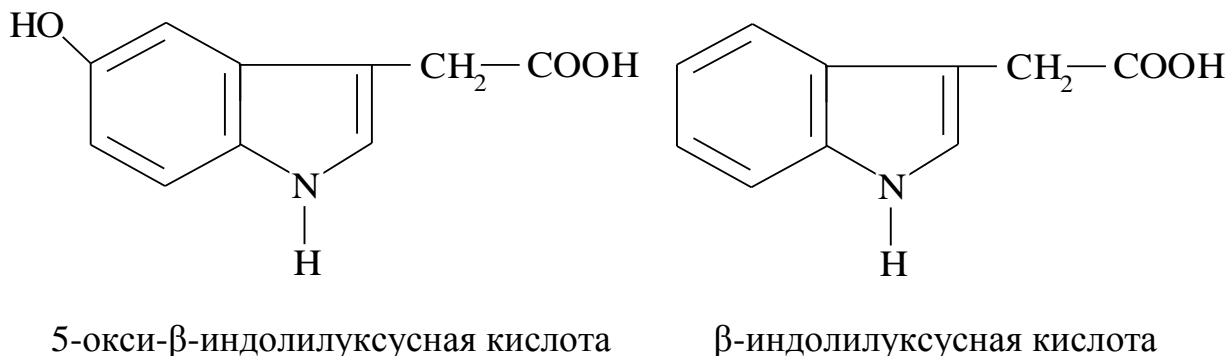
В медицине и фармакологии находят применение многочисленные производные конденсированного гетероцикла на основе пиррола – *индола*, а именно: аминокислота *триптофан* и продукты ее превращения – *серотонин*, *триптамин*, *индоксил*, *β-индолилуксусная кислота*, алкалоиды и лекарственные препараты.

Серотонин и триптамин – биогенные амины, продукты биохимического превращения триптофана в организме:



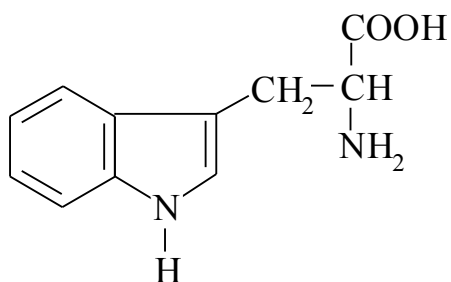
*Серотонин* – физиологически активное соединение, обладающее свойствами гормона и нейромедиатора; регулирует кровяное давление, является модулятором важных психических функций человека. С нарушением обмена серотонина связывают развитие шизофрении, алкоголизма, эндогенной депрессии. *Триптамин* проявляет токсическое действие на организм.

Конечными продуктами метаболизма серотонина и триптамина в организме являются: *5-окси-β-индолилуксусная кислота* и *β-индолилуксусная кислота*, которые выделяются с мочой:

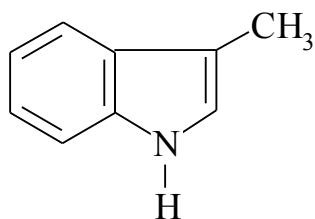


В растениях β-индолилуксусная кислота выполняет роль гормона роста (*гетероауксин*), вследствие чего используется в сельском хозяйстве.

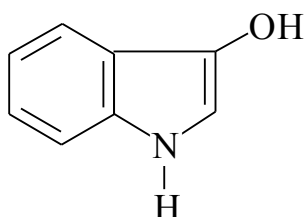
*Индоксил (3-оксииндол)* – производное триптофана, образуется в толстом кишечнике («гниение белков в кишечнике») и подвергается детоксикации в печени путем образования сложного эфира с серной кислотой, который экскретируется почками в виде калиевой соли:



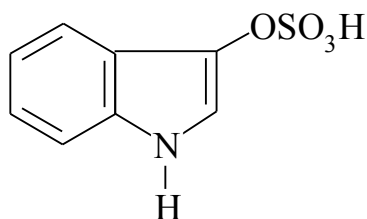
триптофан



скатол



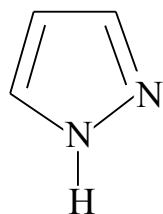
индоксил



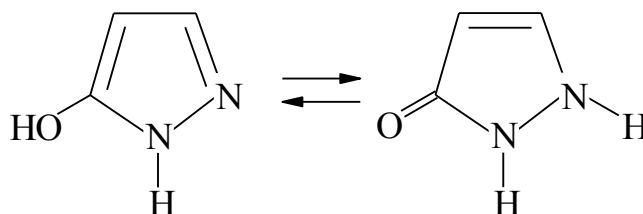
индоксилсульфат

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами называют *азолами*, если хотя бы один из гетероатомов является азотом. Представляют интерес: *пиразол*, *имидазол* и *тиазол*. Первые два содержат в своей структуре атомы азота пиррольного и пиридинового типов и, следовательно, проявляют свойства, как оснований, так и кислот (см. выше).

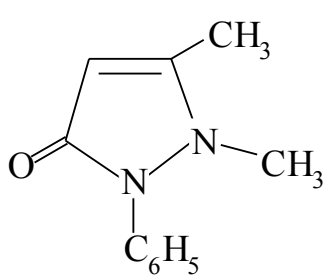
*Пиразол* (1,2-диазол) – синтетическое соединение, не найденное в природе, но широко используемое в фармации: на его основе синтезируется важная группа лекарственных средств с анальгетическим и жаропонижающим действием:



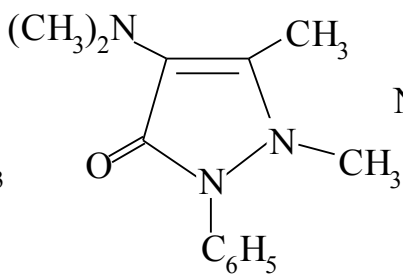
пиразол



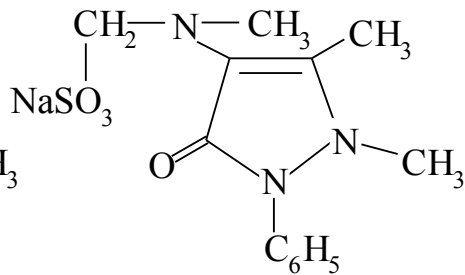
пиразолон-5



антипирин



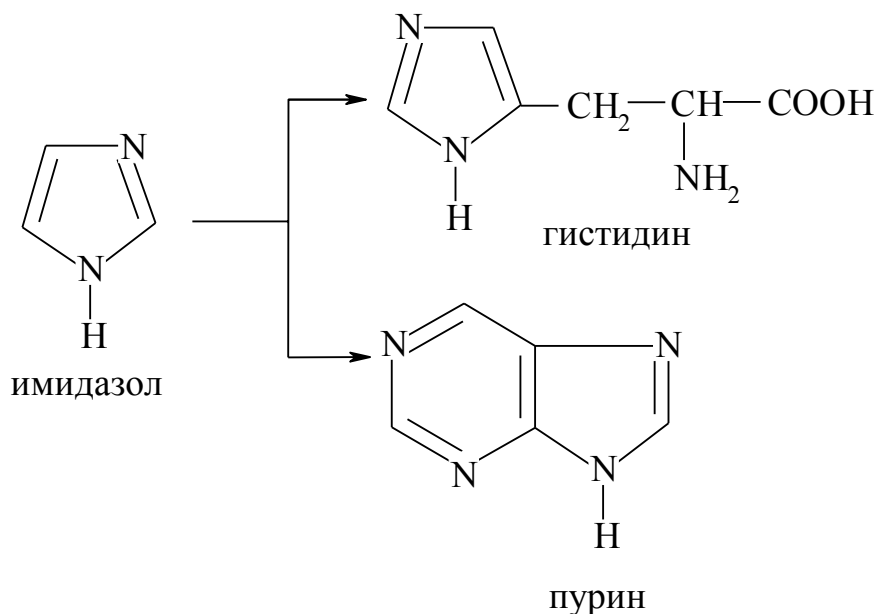
амидопирин



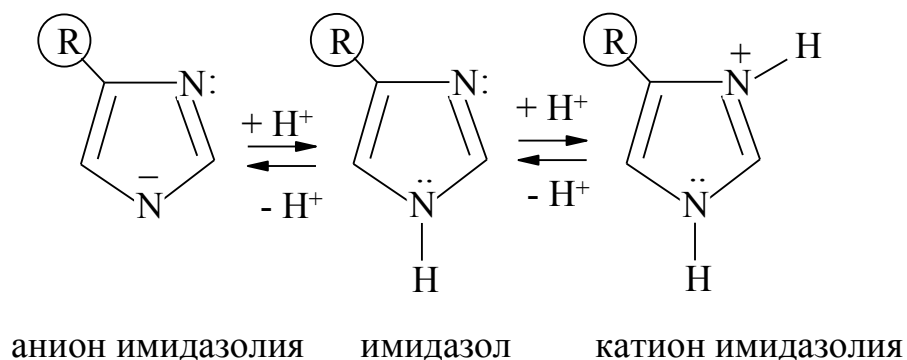
анальгин



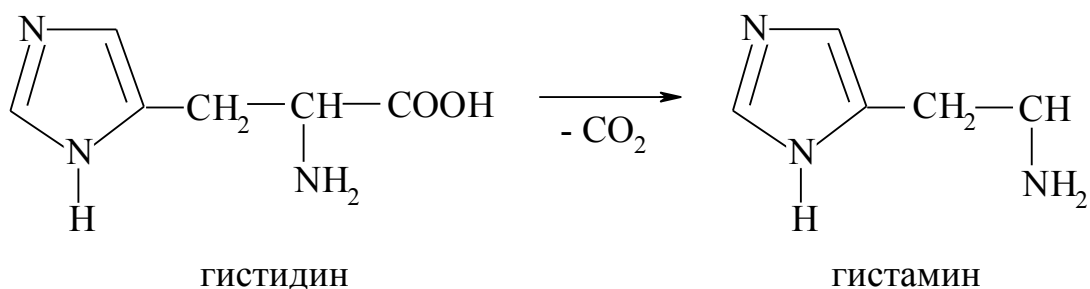
Структура *имидазола* входит в состав многих биомолекул и лекарственных средств, среди которых наиболее важными являются: протеиногенная аминокислота *гистидин* и конденсированный гетероцикл *пурин*, который входит в состав многих свободных нуклеотидов и нуклеотидов как мономеров нуклеиновых кислот:



Способность различных атомов гистидина проявлять кислотные и основные свойства определяет роль этой аминокислоты как центра кислотно-основного катализа в составе многих ферментов:

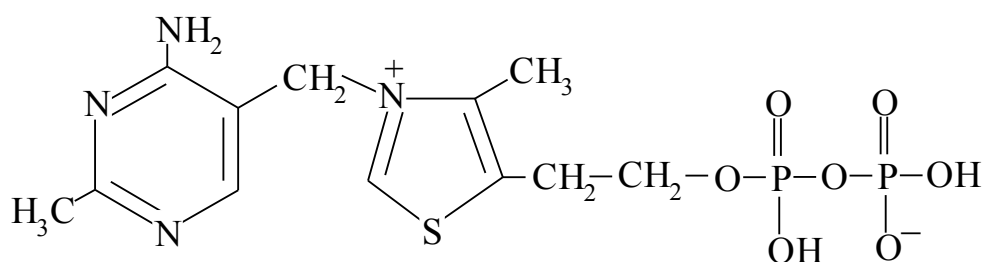


*Гистамин* – продукт реакции декарбоксилирования аминокислоты гистидина:

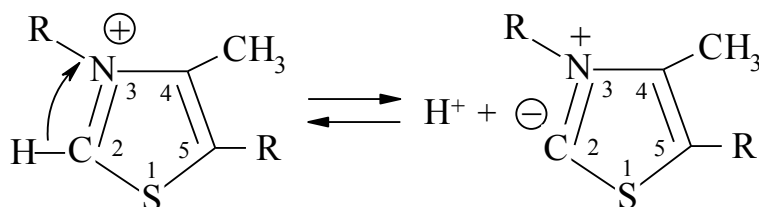


*Гистамин* – биогенный амин гормонального действия: расширяет кровеносные сосуды; его концентрация в межклеточном пространстве резко возрастает в условиях воспаления и аллергических состояниях. Соединения, которые препятствуют связыванию гистамина с чувствительными рецепторами соединительной ткани, применяются как антигистаминные (антиаллергические) препараты – *димедрол*, *диазолин*.

*Тиазол* – пятичленный гетероцикл, содержащий кроме атома азота атом серы, вместе с шестичленным циклом *пиримидином* входит в состав *витамина В<sub>1</sub>* (*тиаминбромид*). В организме тиамин превращается в тиаминпирофосфат или кокарбоксилазу:

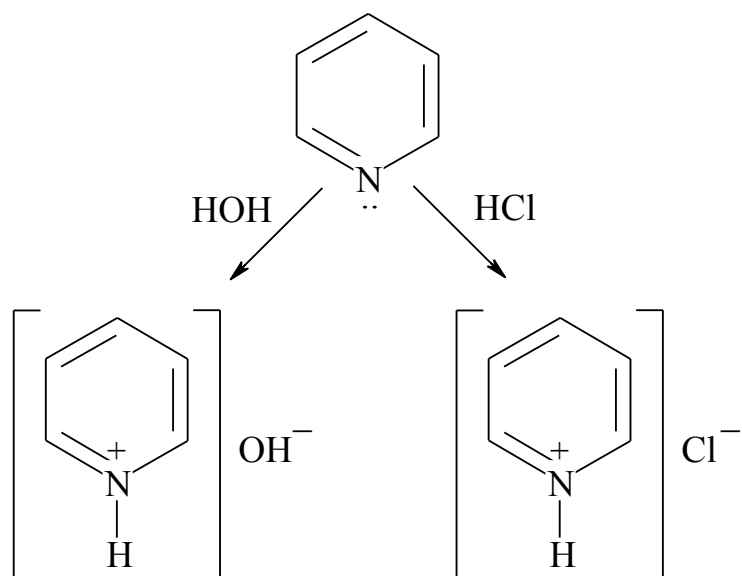


Витамин В<sub>1</sub> выполняет важную каталитическую функцию как кофермент сложных ферментативных систем внутриклеточного метаболизма, в частности, осуществляет окислительное декарбоксилирование многих α-кетокислот (пировиноградной, α-кетоглutarовой). Возможность участия тиаминпирофосфата в этих реакциях обусловлена С-Н-кислотностью 2-го положения в тиазольном фрагменте молекулы:

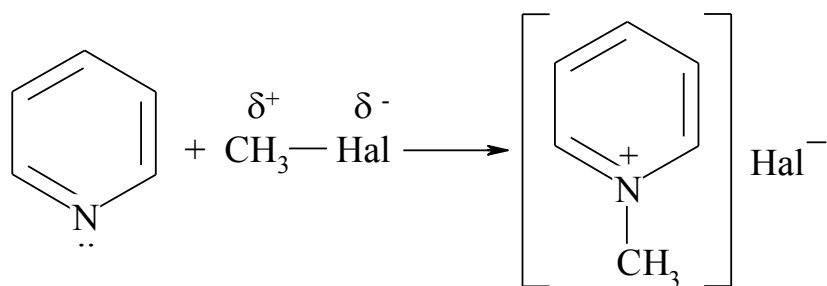


**4.** Из шестичленных циклов наиболее часто в природных системах встречаются: *пиридин*, *пиримидин* и конденсированный на основе пиримидина и имидазола – *пурин*.

Химические свойства пиридинового цикла обусловлены его электронным строением, рассмотренным ранее. Как основание пиридин связывает свободный протон, что лежит в основе его взаимодействия с водой (обуславливая слабощелочной характер растворов) и сильными кислотами (образуя пиридиниевые соли):



Как нуклеофил, пиридиновый атом азота атакует электрофильные центры в молекулах алкилгалогенидов с образованием солей алкилпиридиния:



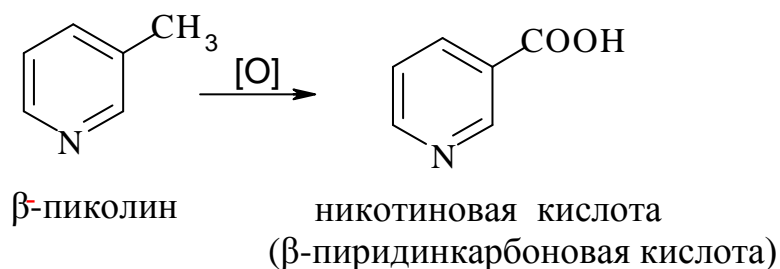
Из производных пиридина важное биологическое значение имеют *пиридинкарбоновые кислоты*:



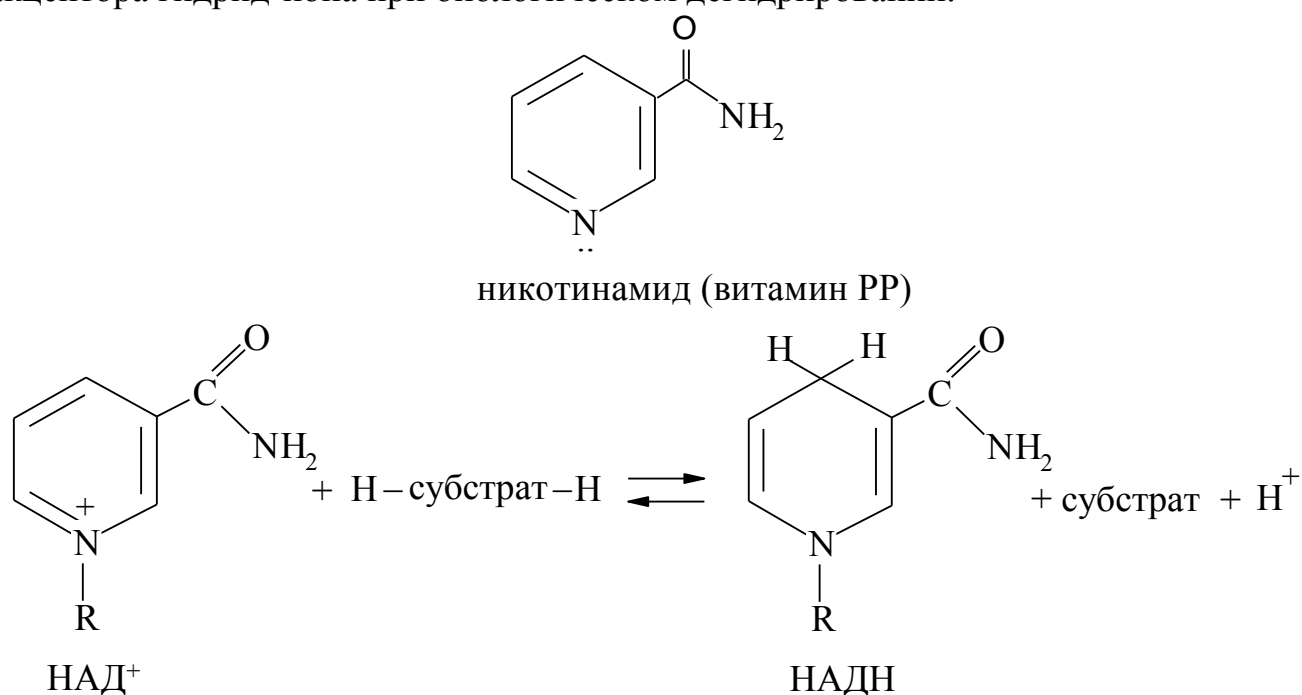
получаемые путем окисления α, β, γ – пиколинов:



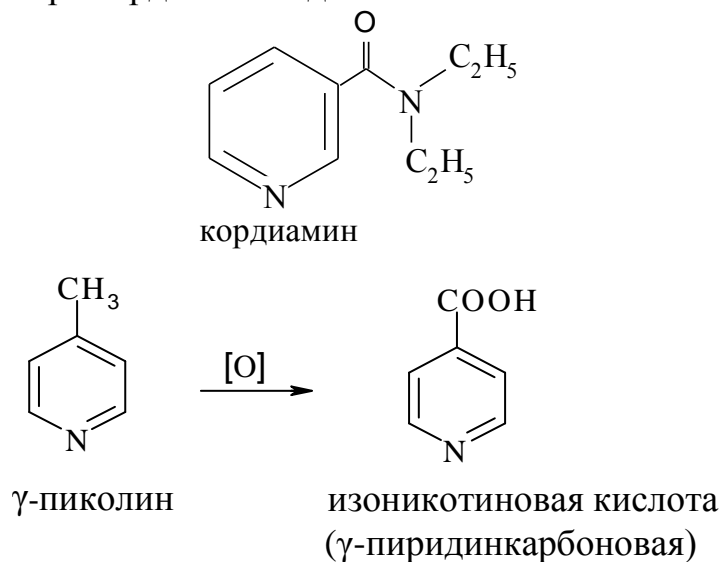
За счёт боковой цепи гомологи пиридина окисляются легко с образованием  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -пиридинкарбоновых кислот. Важнейшие из них – никотиновая и изоникотиновая кислоты.



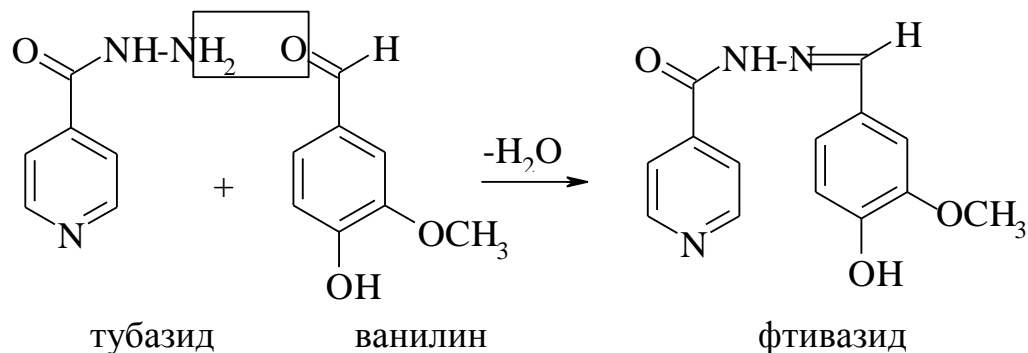
Никотиновая кислота и её амид проявляют витаминную активность, применяются как антипеллагрические средства. Никотинамид (витамин РР) является структурным компонентом кофермента НАД<sup>+</sup>, выполняющего функцию акцептора гидрид-иона при биологическом дегидрировании.



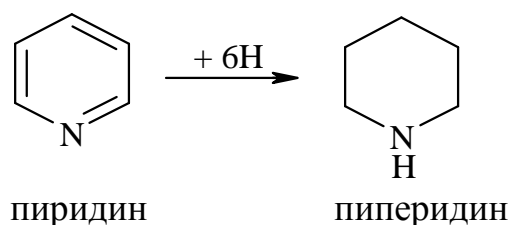
Диэтиламид никотиновой кислоты называется кордиамин – лекарственное средство, применяемое при сердечной недостаточности.



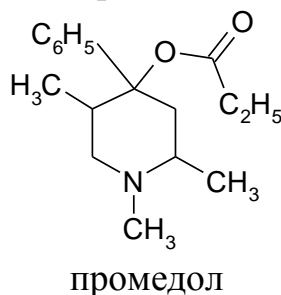
Гидразид изоникотиновой кислоты имеет название изониазид (тубазид) – высокоэффективный противотуберкулёзный лекарственный препарат. Для снижения токсичности изониазид конденсировали с ванилином. Полученный продукт называется фтивазид, который также является высокоэффективным противотуберкулезным средством.



При полном гидрировании пиридина образуется пиперидин:

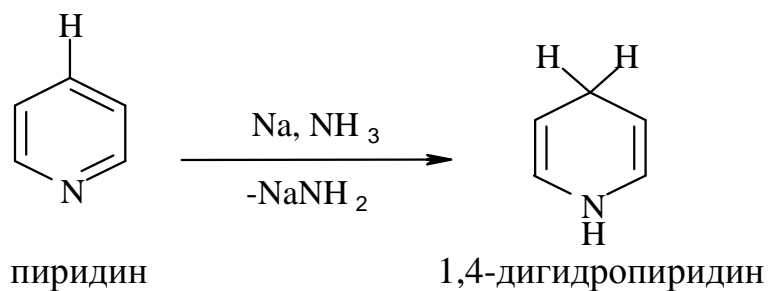


Производное пиперидина – промедол является наркотическим анальгетиком, к которому возникает привыкание.

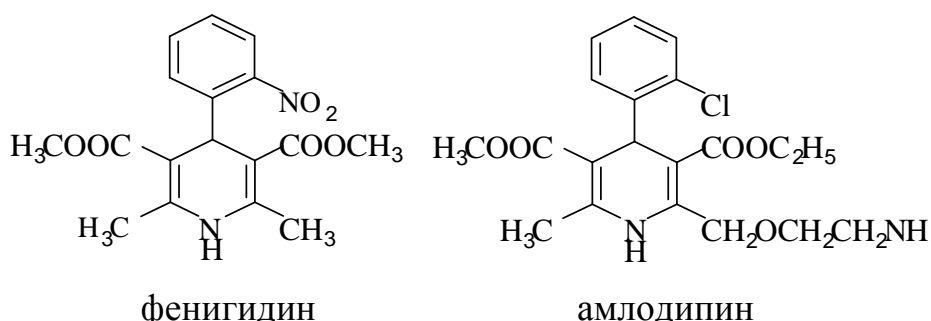


Пиперидиновое кольцо входит в состав алкалоидов атропина, кокаина, лобелина.

При восстановлении пиридина металлическим натрием в присутствии аммиака образуется 1,4-дигидропиридин:



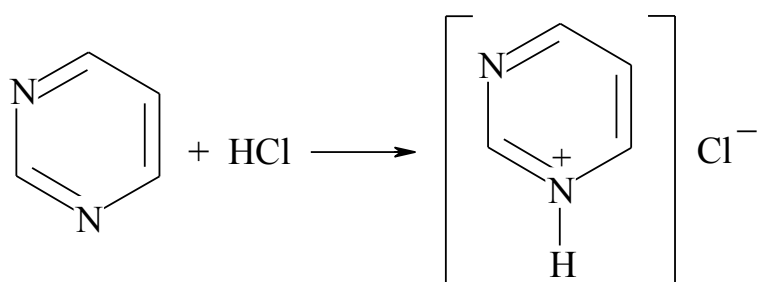
Производные 1,4-дигидропиридина являются антагонистами ионов кальция, некоторые из них применяются в медицинской практике для лечения сердечнососудистых заболеваний, гипертонической болезни (фенигидин, коринфар и амлодипин). Они блокируют проникновение ионов кальция в клетки гладких мышц сердца, вызывают их расширение и снижение артериального давления.



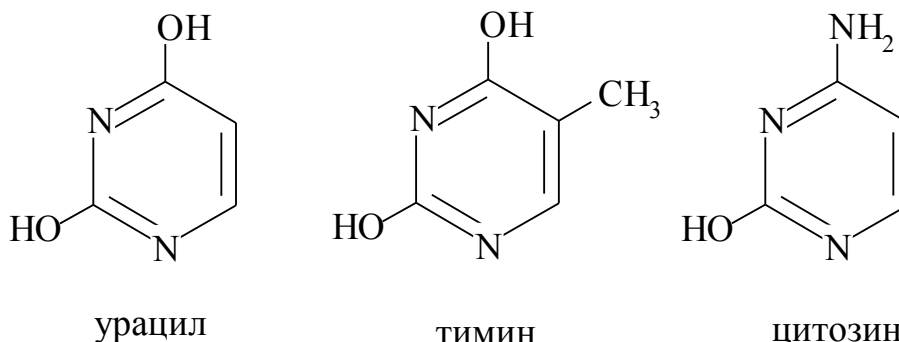
Ядро конденсированного на основе пиридина и бензола гетероцикла – *хинолина* входит в состав некоторых природных алкалоидов: *хинина*, *морфина*, *кодеина*, *героина*, а также синтетических противомикробных препаратов: *нитроксолина*, *энтеросептола*.

Из шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами наиболее распространен в биохимических системах *пиримидин* и его производные.

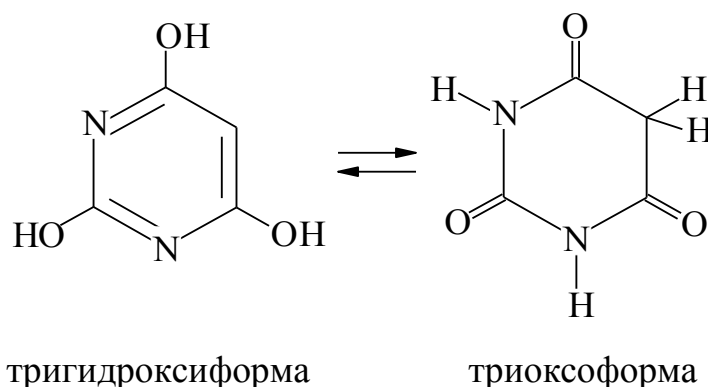
*Пиримидин* – ароматическая система с двумя атомами азота *пиридинового* типа. Наличие двух электроотрицательных атомов азота приводит к значительному уменьшению электронной плотности на кольце и снижает способность его к электрофильному замещению. Кроме того, невзирая на наличие двух центров основности, основные свойства пиримидина более слабые, чем у пиридина – диазины реагируют только с одним эквивалентом кислоты с образованием солей:



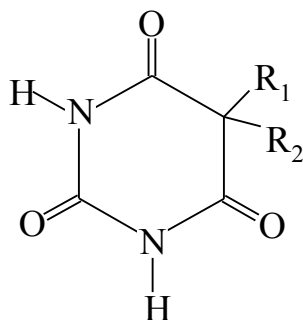
Производными пиримидина, присутствующими в живых организмах, являются преимущественно гидрокси- и аминопиримидины, которые входят в состав нуклеотидов нуклеиновых кислот, витаминов и коферментов, так называемые «азотистые основания»:



Среди лекарственных препаратов – производных пиримидина – важное место занимают препараты, которые синтезируются на основе *барбитуровой кислоты* (2,4,6-тригидроксипиримидина). Барбитуровая кислота в водных растворах может существовать в нескольких таутомерных формах. *Лактам-лактимная* таутомерия обусловлена миграцией атома водорода между NH- и карбонильными группами, *кето-енольная* таутомерия – миграцией водорода между метиленовыми –CH<sub>2</sub>– и карбонильными группами:



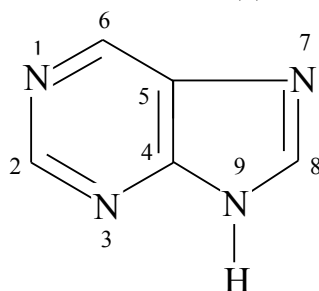
*Барбитураты* – лекарственные препараты на основе барбитуровой кислоты, фармакологическое действие которых проявляется в снотворном, успокоительном и противосудорожном действии. Например, фенobarбитал (люминал), барбитал (веронал):



барбитураты (5,5-производные барбитуровой кислоты)

Фенобарбитал: R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Барбитал: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

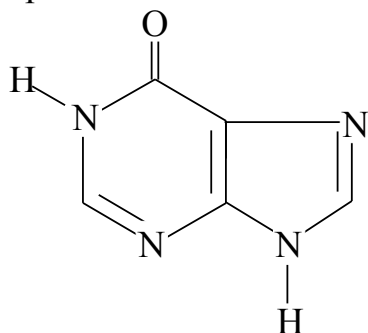
*Пурин* – конденсированная система, ароматичная, состоящая из шестичленного пиримидина и пятичленного имидазола:



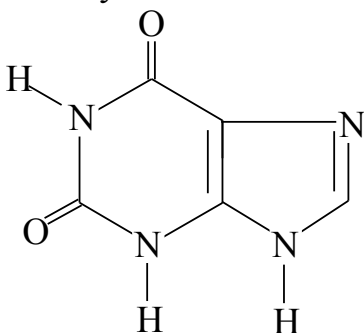
пурин

Наиболее важными среди производных пурина являются гидрокси- и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

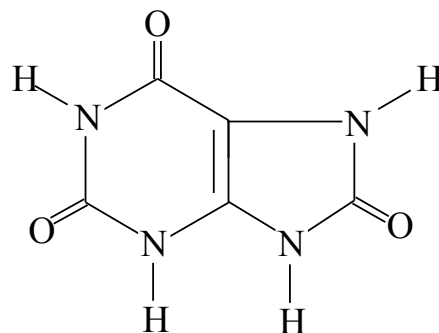
Гидроксипурины – *гипоксантин*, *ксантин* и *мочевая кислота* – образуются в организме в ходе метаболизма нуклеиновых кислот:



гипоксантин

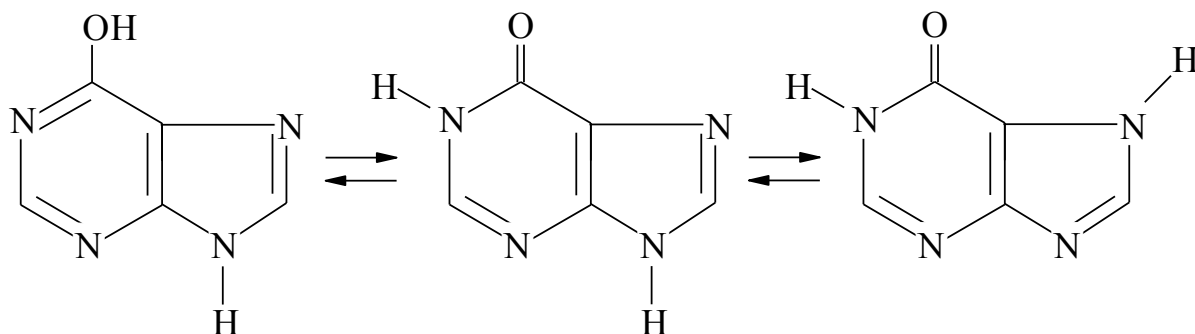


ксантин



мочевая кислота

Для соединений, содержащих пуриновый цикл возможна как лактим-лактаминная таутомерия, так и миграция водорода между атомами азота в положениях 7 и 9 имидазольного кольца (прототропная таутомерия):



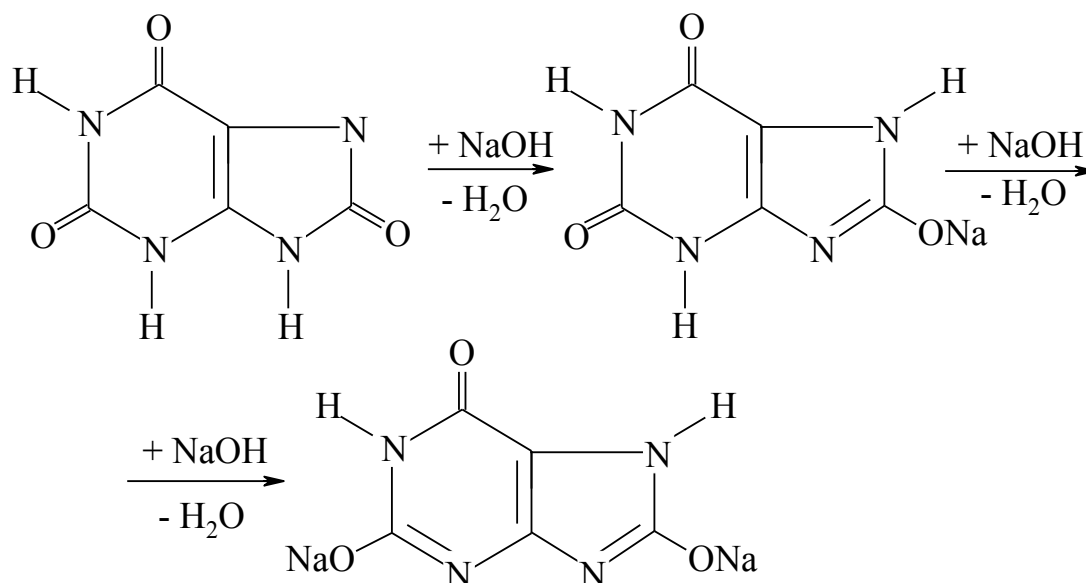
лактим-лактаминная таутомерия  
гипоксантина

прототропная таутомерия  
гипоксантина

Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой в количестве 0,5-1 г в сутки. Она

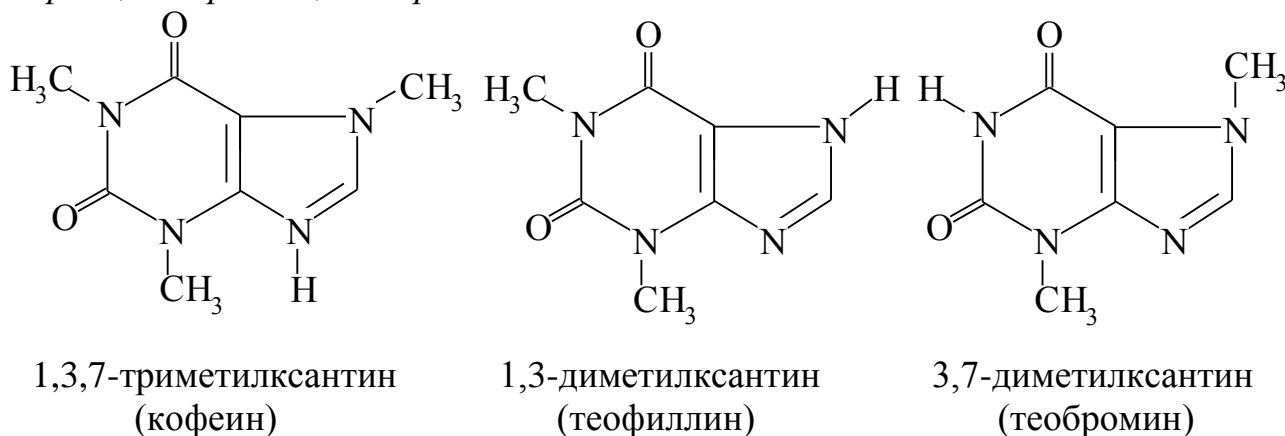


двухосновна, плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя кислые или средние соли – ураты:



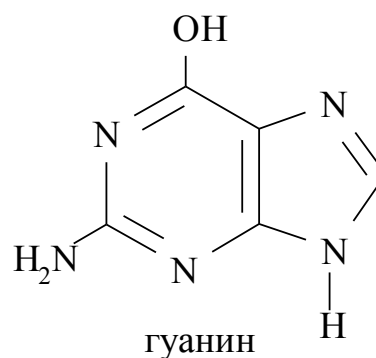
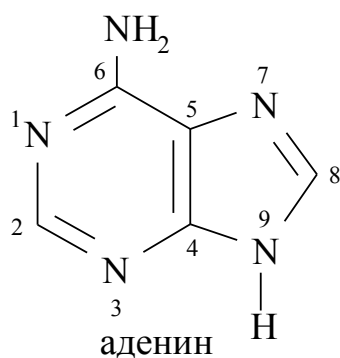
При некоторых нарушениях в организме соли мочевой кислоты, особенно кислые, могут откладываться в суставах, например, при подагре, а также в виде почечных камней.

N-метилзамещенные производные ксантина относятся к алкалоидам – кофеин, теofilлин, теобромин:



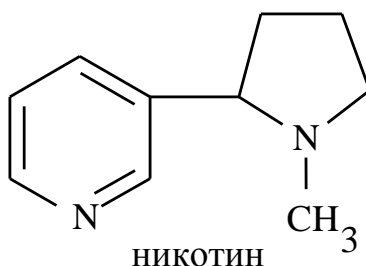
Природным источником этих алкалоидов служат листья чая, зерна кофе, бобы какао. Кофеин – эффективное средство, возбуждающее нервную систему и стимулирующее работу сердца. Общестимулирующее действие теofilлина и теобромина выражено меньше, однако они являются довольно сильными диуретиками.

Из аминопуринов наиболее важны 6-аминопурин или аденин и 2-амино-6-гидроксипурин, или гуанин, являющиеся обязательными компонентами нуклеиновых кислот:

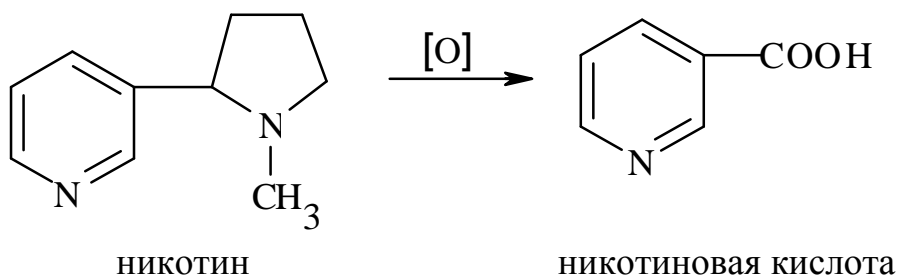


**5.** Алкалоиды – азотсодержащие органические соединения преимущественно растительного происхождения, которые имеют основные свойства и высокую биологическую активность. Алкалоиды являются токсическими соединениями, но в малых дозах многие из них используются как лекарственные препараты. Большинство из них имеют гетероциклическую структуру.

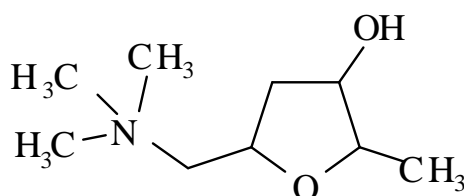
**Алкалоиды группы пиридина и пиперидина.** Наиболее важными из этой группы являются никотин и лобелин. Никотин содержится в листьях табака. В состав его молекулы входят два гетероциклических фрагмента – пиридина и N-метилированного полностью гидрированного пиррола – пирролидина.



Никотин – дикислотное основание. Пиридиновый атом азота обуславливает основные свойства, а N-метилпирролидиновое кольцо можно рассматривать как третичный амин, который обеспечивает молекуле никотина сравнительно высокую основность. При окислении никотина образуется никотиновая кислота:



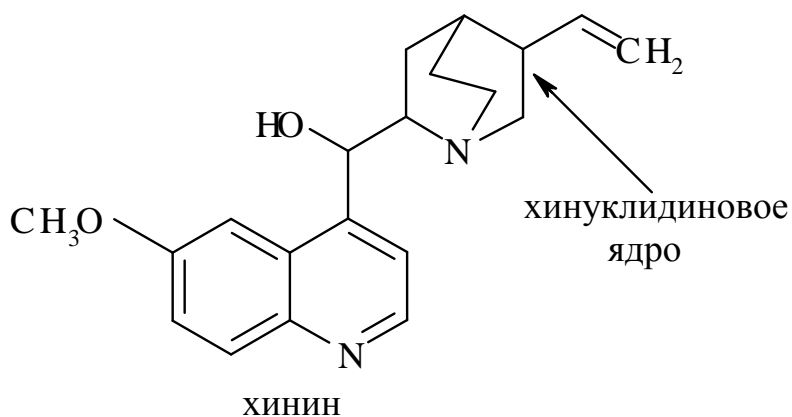
В организме человека имеются холинорецепторы, которые стимулируются ацетилхолином. Кроме ацетилхолина они могут активироваться мускарином (М-холинорецепторы); мускарин – токсин гриба мухомора:



мускарин (тетрагидрофурановый цикл)

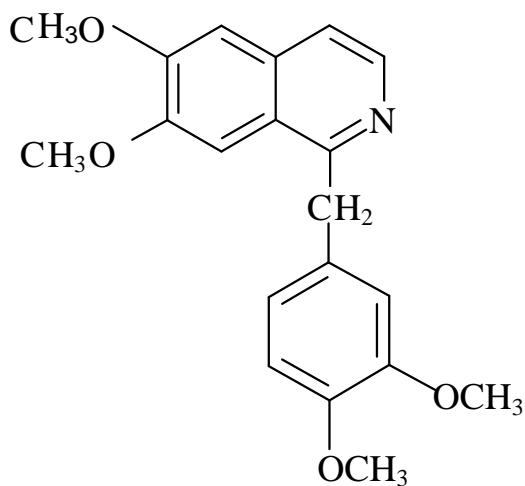
Кроме мускариновых рецепторов существуют ещё и никотиновые (Н-холинорецепторы), которые активируются никотином.

**Алкалоиды группы хинолина.** К этой группе относятся алкалоиды, выделенные из коры хинного дерева (наиболее важным из них является хинин).



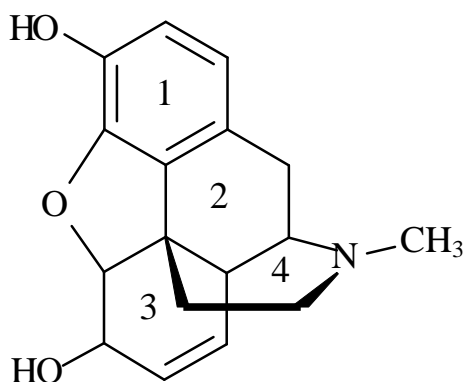
Хинин, аналогично никотину, является дикислотным основанием. Пиридиновое кольцо обеспечивает молекуле слабые основные свойства, а хинуклидиновое ядро обуславливает высокую основность. Благодаря винильному радикалу хинолин обесцвечивает бромную воду, а вторичный спиртовый гидроксил обуславливает свойства вторичных спиртов. Хинин – эффективное противомаларийное средство, способен стимулировать родовую деятельность.

**Алкалоиды группы изохинолина и фенантренизохинолина.** Папаверин – алкалоид, который впервые был выделен из мака снотворного (*Papaver somniferum*), имеет спазмолитическое и сосудорасширяющее действие.



папаверин

Морфин – представляет собой сложную полициклическую систему. Кольца 1,2 и 3 составляют частично гидрированное фенантреновое ядро, а кольца 3 и 4 образуют ядро гидрированного изохинолина.

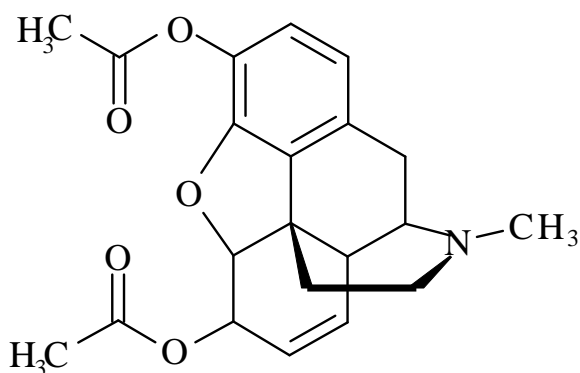


морфин

Морфин содержит фенольный (поэтому со щелочами образует феноляты, а с  $\text{FeCl}_3$  – комплексные соединения синего цвета) и спиртовой гидроксилы (поэтому морфин проявляет свойства вторичного спирта), а также третичную аминогруппу (поэтому проявляет основные свойства, с минеральными кислотами образует соли).

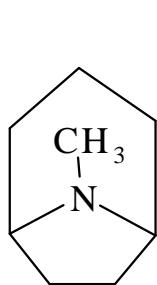
Впервые морфин был выделен из опия. В медицинской практике применяется при сильных и сверхсильных болях в качестве наркотического анальгетика. К морфину быстро возникает привыкание (наркомания) – морфинизм, поэтому его применяют под строгим контролем.

Полный уксуснокислый эстер морфина носит название героин, который является наиболее распространённым наркотиком, при привыкании к которому развивается героинизм.

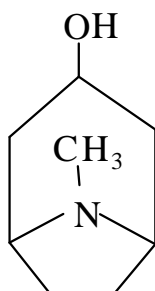


героин

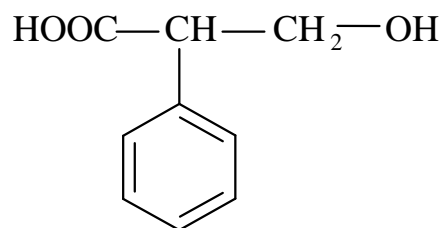
**Алкалоиды группы тропана.** Наиболее важными представителями этой группы алкалоидов являются атропин и кокаин. В основе лежит тропановое ядро.



тропан

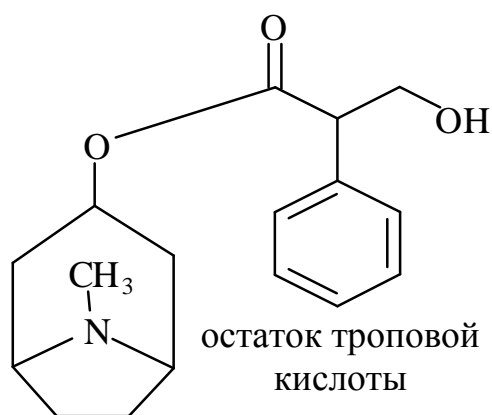


тропин



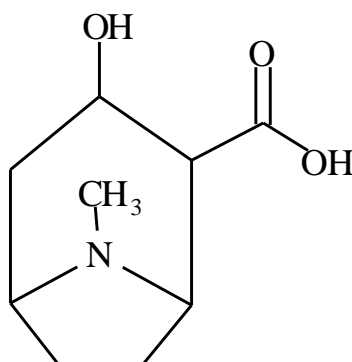
троповая кислота

Атропин – эстер спирта тропина и троповой кислоты. Представляет собой ядовитое вещество. Содержится в растении красавка – *Atropa belladonna* (лат.). В малых дозах применяется в медицинской практике как спазмолитическое и М-холиноблокирующее средство (блокирует М-холинорецепторы). В офтальмологии его применяют для расширения зрачка и диагностики глазного дна (вызывает мидриаз).



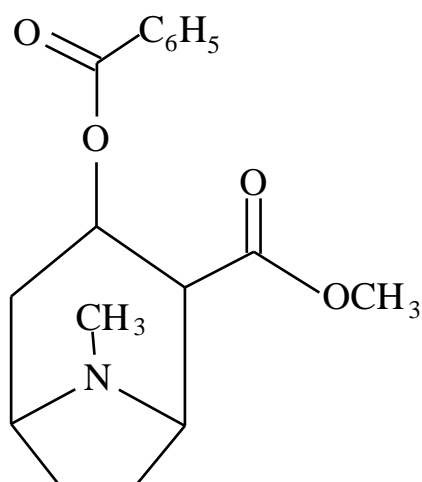
атропин

Кокаин – двойной эстер эггонина (эггонин – производное тропана, гидроксикислота).



ЭГГОНИН

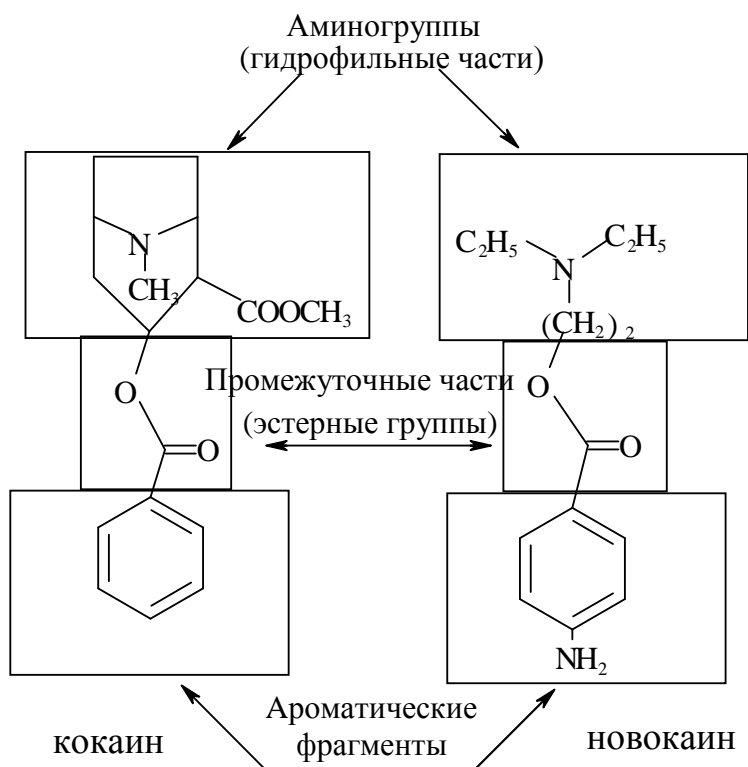
Эггонин в одном случае выступает как спирт, в другом – как кислота. Спиртовый гидроксил эггонина эстерифицирован бензойной кислотой, а карбоксильная группа – метиловым спиртом.



кокаин

Содержится кокаин в кустарнике Соса, который произрастает в Южной Америке. Проявляет сильное обезболивающее действие, которое более сильное, чем анестезин и новокаин. Аналогично морфину, кокаин вызывает кокаинизм, поэтому применяется редко, лишь в офтальмологии и для обезболивания слизистых оболочек рта и носа при хирургических вмешательствах. Обезболивающее действие новокаина и кокаина обусловлено наличием в их молекулах общих фрагментов.

Имея подобность в строении, эти два анестетика одинаково взаимодействуют с рецепторами организма человека.



## **Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

### **Задание №1**

1. Напишите схему реакции получения метилпиридиний йодида. Возможность реакции N-метилирования обусловлена:  
А. Слабокислотными свойствами пиридинового азота  
В. Недостаточной электронной плотностью на пиридиновом азоте  
С. Слабоосновными свойствами пиридинового азота.
2. Напишите уравнения реакций нитрования пиррола и пиридина. К какому типу относятся данные реакции?  
А. Электрофильного присоединения  
В. Электрофильного замещения  
С. Нуклеофильного замещения  
D. Нуклеофильного присоединения.
3. Докажите ароматический характер с учетом электронного строения гетероатомов имидазола. В молекуле имидазола имеется:  
А. Пиррольный и пиридиновый атомы азота  
В. 2 Пиррольных атома азота  
С. 2 Пиридиновых атома азота.

Эталоны ответов: 1-С; 2-В; 3-А.

## **Тема**

### ***Структура и биохимические функции нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот***

**Актуальность темы.** Одна из интереснейших и фундаментальных проблем, связанных с синтезом белка, заключается в выявлении того, что заставляет аминокислоты, входящие в состав белка, соединяться между собой в последовательности, строго определенной для белка каждого типа. С этим тесно связан вопрос о том, каким образом информация о последовательности аминокислот воспроизводится в каждом новом поколении клеток. В настоящее время известно, что существуют вещества, содержащиеся в хромосомах клеточных ядер, ответственные за передачу наследственных признаков (генетической информации), и участвующие в управлении биосинтезом белка. Так как эти вещества выделены из ядра клетки (*nucleus* – ядро) и обладают кислотными свойствами, они называются нуклеиновыми кислотами.

Знания строения и свойств этих важнейших биополимеров необходимо будущему врачу для понимания сущности нормальных процессов и патологии, происхождения ряда наследственных заболеваний, перспективных проблем управления некоторыми процессами жизнедеятельности.

**Общая цель:** изучить строение и биологические функции нуклеиновых кислот – важнейших структурных компонентов клетки на уровне их первичной и вторичной структуры.

### **Конкретные цели**

1. Анализировать значение мононуклеотидов в построение нуклеиновых кислот и действие нуклеотидных коферментов.
2. Интерпретировать механизмы участия витаминов в построение коферментов, катализирующих биохимические превращения в организме.

### **Теоретические вопросы**

1. Нуклеиновые кислоты – биополимеры, сохраняющие, передающие наследственную информацию и принимающие участие в биосинтезе белка.
2. Состав и структура компонентов нуклеиновых кислот: азотистых оснований, моносахаридов.
3. Нуклеозиды и нуклеотиды – продукты неполного гидролиза нуклеиновых кислот. Структура нуклеотидов.
4. Строение и значение 3', 5' - цАМФ.
5. Строение и биохимические функции ДНК.
6. Типы РНК, их структурная организация и биологическая роль. Отличия в строении, месторасположении и функциях ДНК и РНК.
7. Фосфорилированные производные нуклеотидов. Значение АДФ, АТФ.
8. Участие нуклеотидов в построении коферментов. Механизм действия НАД<sup>+</sup>.

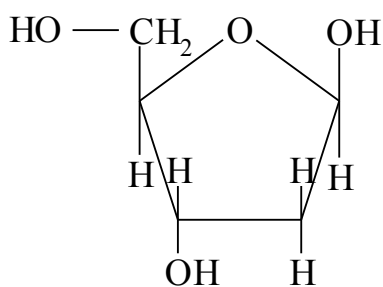
**1.** Нуклеиновые кислоты (nucleus – ядро) впервые обнаружены в 1968 году швейцарским химиком Мишером Ф. в ядрах клеток. Позже аналогичные вещества были найдены также в протоплазме клеток.

Нуклеиновые кислоты обеспечивают хранение и передачу наследственных признаков, принимают непосредственное участие в синтезе клеточных белков. Они входят в структуру сложных белков – нуклеопротеидов, содержащихся во всех клетках организма человека, животных, растений, бактерий, вирусов. Содержание нуклеиновых кислот в нуклеопротеинах, кроме вирусных, колеблется в пределах 40-65 %.

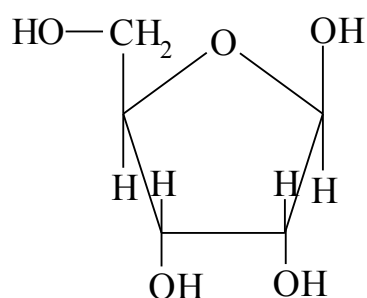
Нуклеиновые кислоты – биополимеры, мономерами которых являются мононуклеотиды, гидролизующиеся с образованием пиримидинового или пуринового основания, моносахаридов рибозы или дезоксирибозы и фосфорной кислоты. Нуклеиновые кислоты являются полинуклеотидами.

**2.** Нуклеиновые кислоты, в состав которых входит дезоксирибоза, называются дезоксирибонуклеиновыми (ДНК). В состав рибонуклеиновых кислот (РНК) входит моносахарид рибоза. Оба моносахарида входят в состав нуклеиновых кислот в  $\beta$  – фуранозной форме:





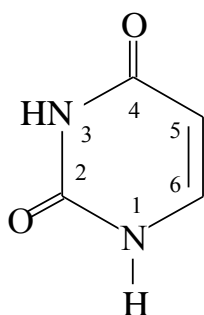
$\beta$ -D-дезоксирибофураноза



$\beta$ -D-рибофураноза

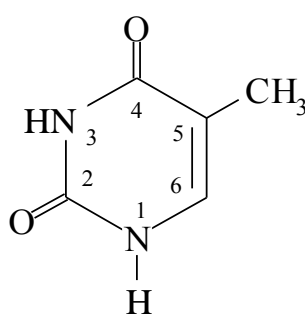
Азотистые основания, образующие нуклеиновые кислоты, являются производными пиримидина или пурина.

Основными нуклеиновыми основаниями являются 3 пиримидиновых (урацил, тимин, цитозин) и 2 пуриновых основания (аденин, гуанин):



урацил (У)

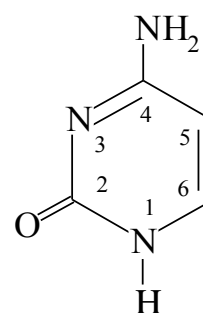
2,4-диоксопиримидин



тимин (Т)

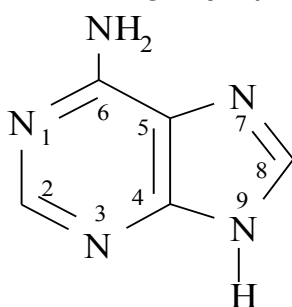
5-метилурацил

5-метил-2,4-диоксопиримидин



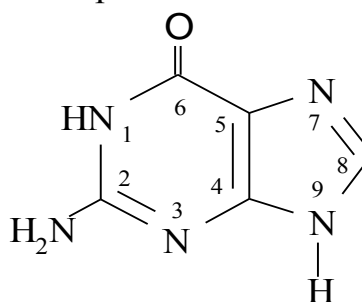
цитозин (Ц)

4-амино-2-оксопиримидин



аденин (А)

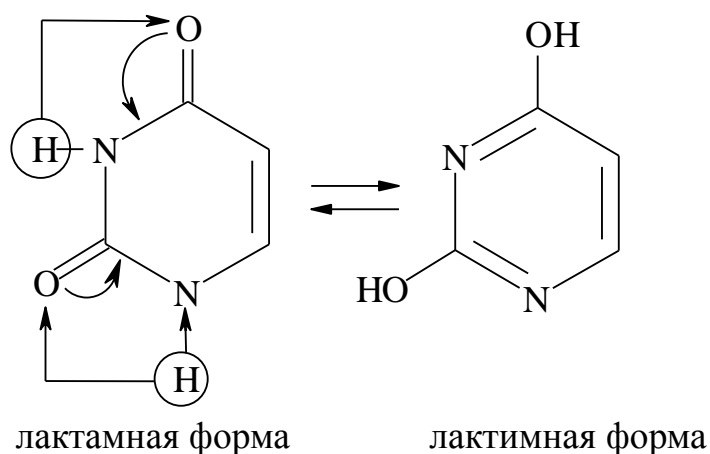
6-аминопурин



гуанин (Г)

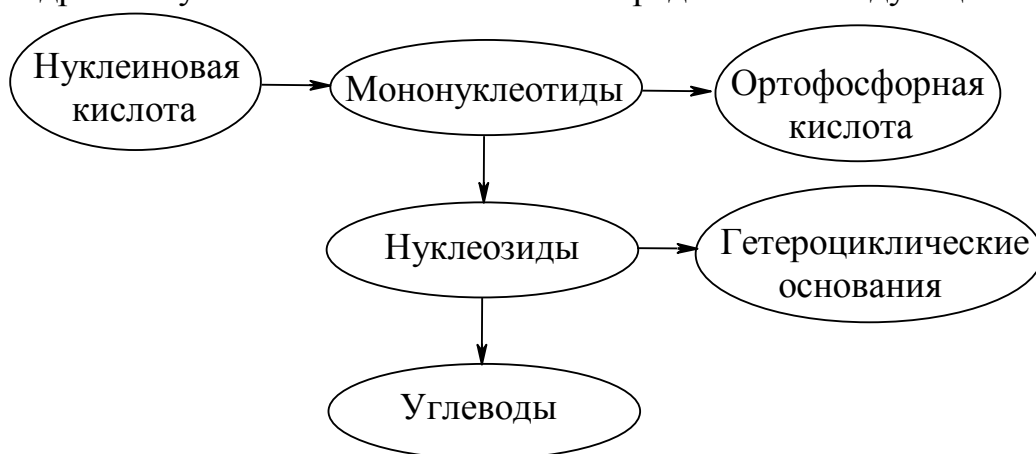
2-амино-6-оксопурин

Тимин входит только в состав ДНК, урацил – только в РНК, остальные основания – и в ДНК, и РНК. Оксопроизводным пурина и пиримидина, в связи с тем, что эти соединения проявляют NH-кислотность, характерна лактим-лактаминная таутомерия.



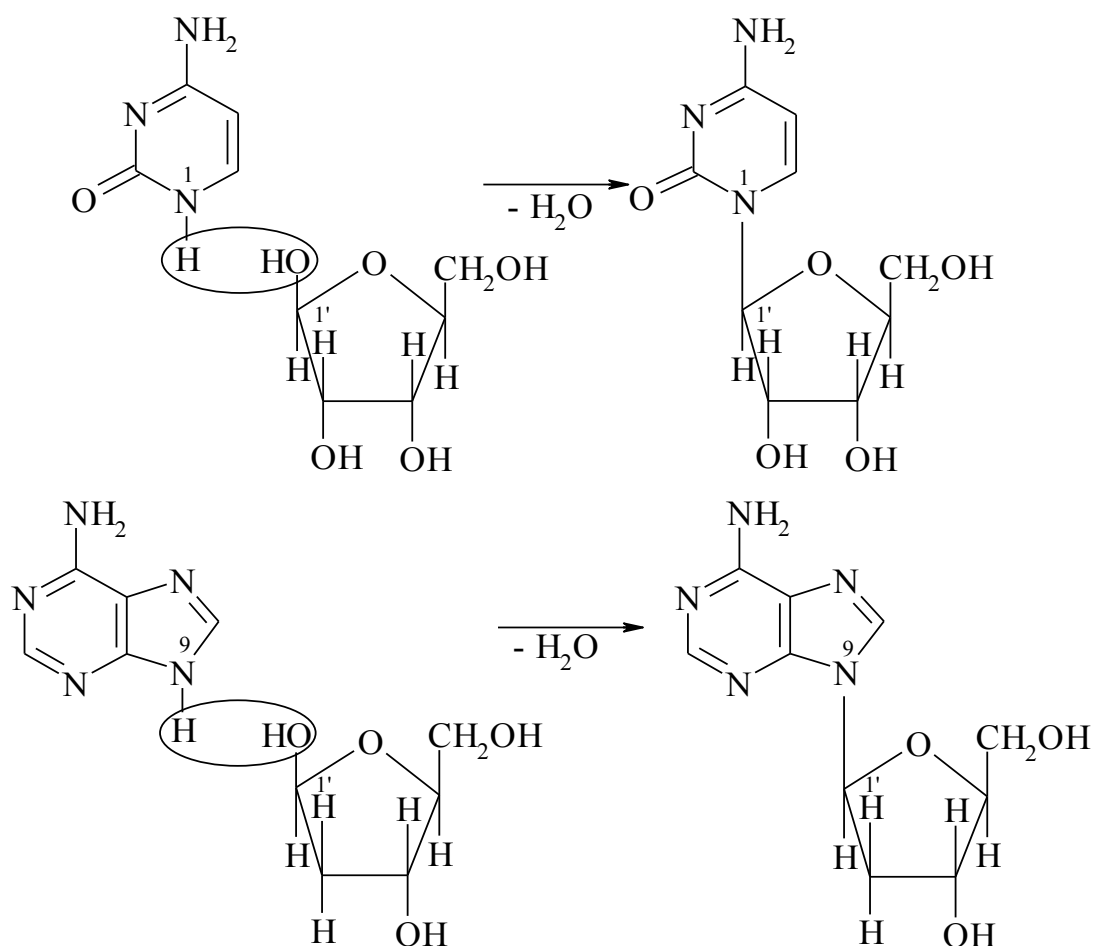
Из двух форм более стабильна лактамная (оксо-) форма, поэтому в состав нуклеиновых кислот азотистые основания входят в лактамной форме.

**3.** Гидролиз нуклеиновых кислот можно представить следующей схемой:



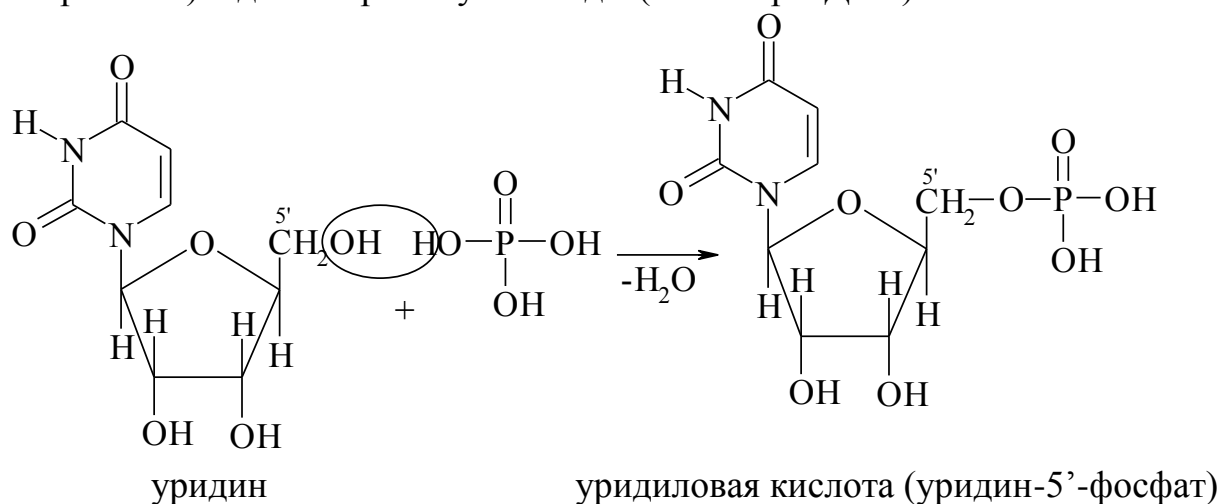
Соответственно, схема формирования первичной структуры нуклеиновой кислоты (полинуклеотида) имеет обратное направление.

Связь между моносахаридом и основанием осуществляется с участием гликозидного гидроксила рибозы или дезоксирибозы и первого атома азота пиримидинового основания или девятого атома азота пуринового основания.



Эта связь называется N-гликозидной связью, а соединения, которые образуются, N-гликозидами или нуклеозидами. Названия нуклеозидов проводят от тривиальных названий оснований с окончанием -идин у пиримидиновых и -озин у пуриновых нуклеозидов: уридин (У), тимидин (Т), цитидин (Ц), дезоксицитидин (дЦ), аденозин (А), дезоксиаденозин (дА), гуанозин (Г), дезоксигуанозин (дГ). Нуклеозиды устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, расщепляются в кислой среде с образованием исходных веществ.

Нуклеотиды – это фосфаты нуклеозидов по 5' - положению остатка моносахарида. В зависимости от структуры пентозы различают рибонуклеотиды (мономеры РНК) и дезоксирибонуклеотиды (мономеры ДНК).



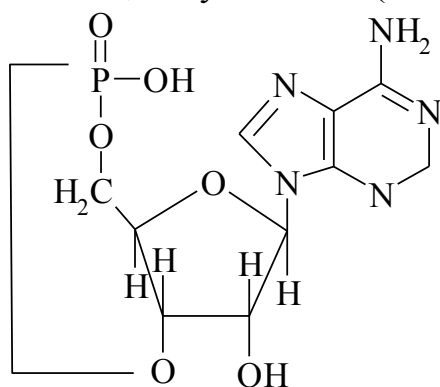
Нуклеотиды можно рассматривать с одной стороны как сложные эфиры (фосфаты), с другой стороны – как кислоты, т.к. содержится остаток фосфорной кислоты. Поэтому для нуклеотидов применяют два вида названий.

Важнейшие нуклеотиды, входящие в состав нуклеиновых кислот

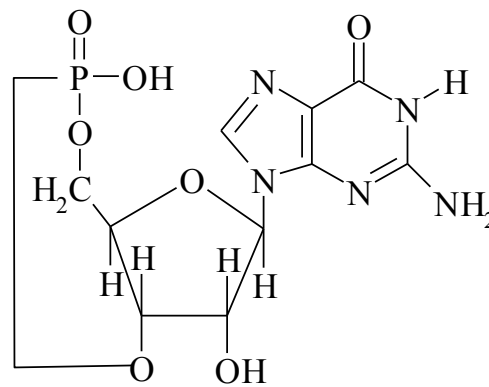
Название нуклеотидов		Сокращенное название
как монофосфатов*	как кислот	
Аденозин-5'-фосфат	5'-Адениловая кислота	АМФ
Гуанозин-5'-фосфат	5'-Гуаниловая кислота	ГМФ
Цитидин-5'-фосфат	5'-Цитидиловая кислота	ЦМФ
Уридин-5'-фосфат	5'-Уридиловая кислота	УМФ
Дезоксиаденозин-5'-фосфат	Дезоксиадениловая кислота	дАМФ
Дезоксигуанозин-5'-фосфат	Дезоксигуаниловая кислота	дГМФ
Дезоксицитидин-5'-фосфат	Дезоксицитидиловая кислота	дЦМФ
Тимидин-5'-фосфат	Тимидиловая кислота	дТМФ

\* - вместо монофосфат часто пишут просто фосфат.

4. Известны нуклеотиды, в которых фосфорная кислота этерифицирует два спиртовых гидроксила моносахарида – 3' и 5'. Практически во всех клетках присутствует два циклофосфата – циклическая 3',5'-адениловая (цАМФ) и циклическая 3',5'-гуаниловая (цГМФ) кислоты.



цАМФ

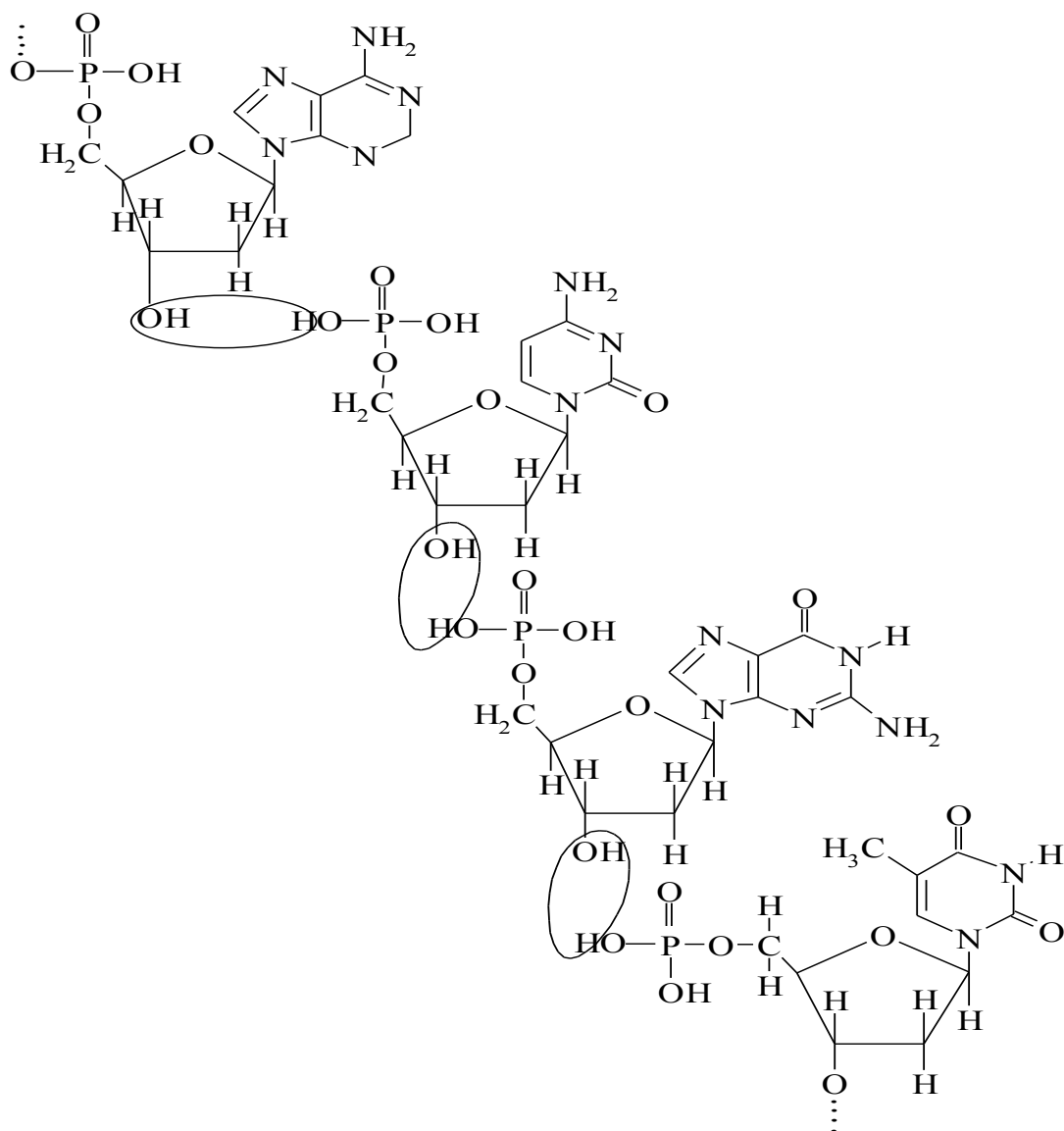


цГМФ

Эти нуклеотиды участвуют в регуляции важнейших внутриклеточных процессов. цАМФ превращает инертные белки в ферменты, т.н. цАМФ-зависимые протеинкиназы. Под действием этих ферментов происходят биохимические реакции, которые лежат в основе проведения нервных импульсов и др.

5. Образование первичной структуры НК – полинуклеотида происходит вследствие этерификации спиртового гидроксила при С-3' моносахарида предыдущего мононуклеотида остатком фосфорной кислоты при С-5' последующего мононуклеотида. При этом рибонуклеотиды образуют РНК, дезоксирибонуклеотиды – ДНК.

Например, первичную структуру участка цепи ДНК дА-дЦ-дГ-Т можно представить следующим образом:



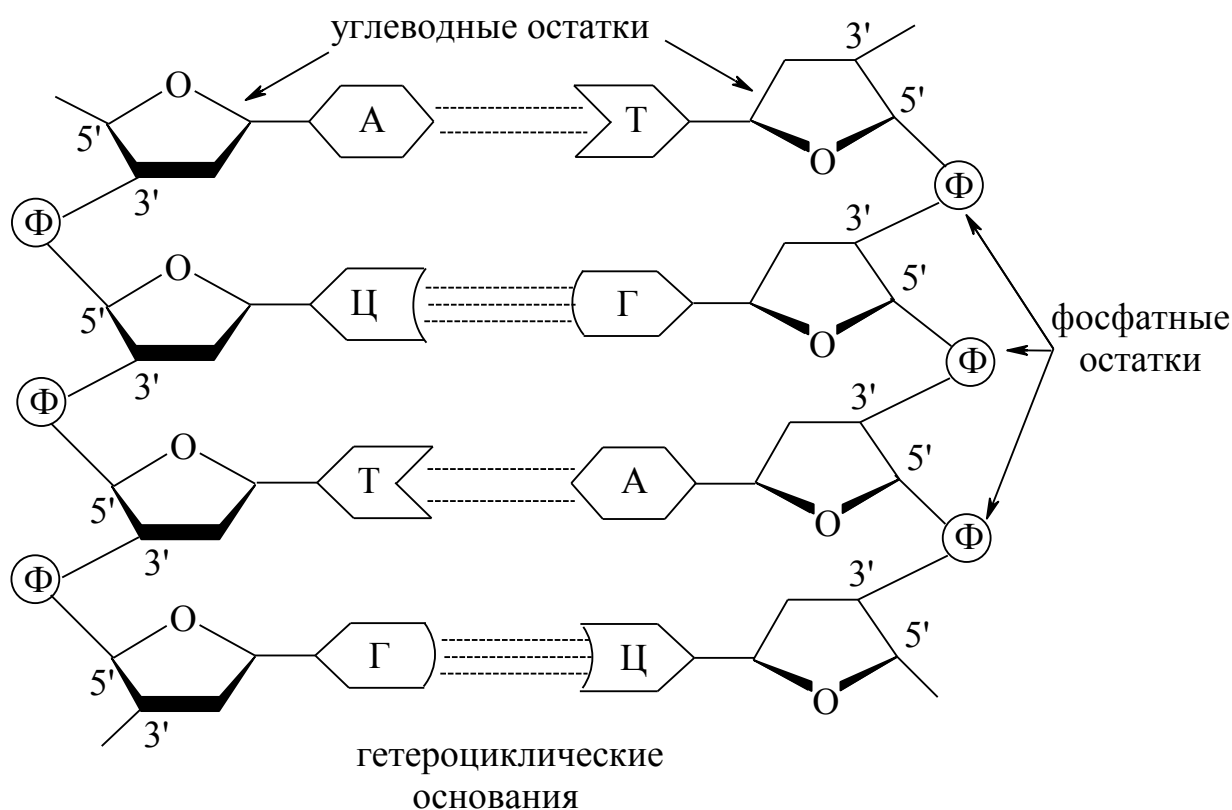
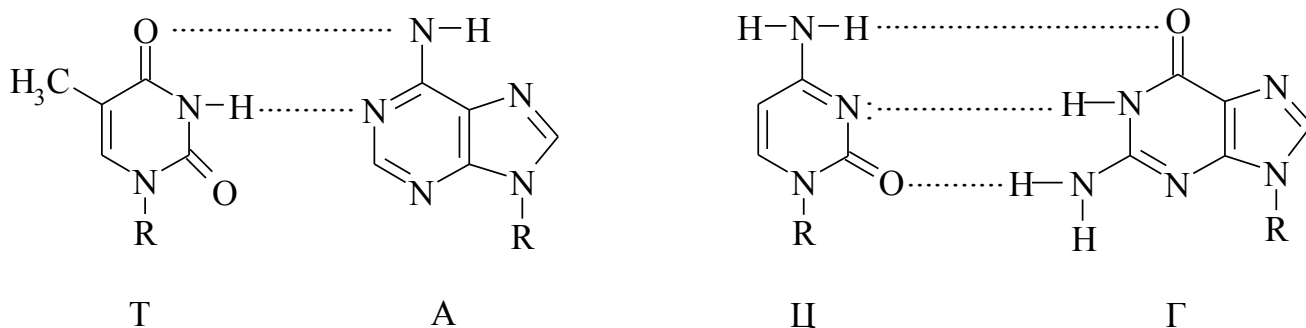
Принцип построения цепи РНК такой же, но с двумя исключениями: пентозным остатком в РНК является  $\beta$ -D-рибофураноза и в наборе гетероциклических оснований вместо тимина присутствует урацил.

Нуклеотидный состав нуклеиновых кислот служит важной характеристикой. Генетическая информация, т.е. информация о синтезе определенных белков, записана (закодирована) в нуклеотидной последовательности ДНК. Одну аминокислоту кодирует триплет нуклеотидов, который называется **кодон**.

Вторичная структура ДНК – пространственная организация полинуклеотидных цепей в её молекуле. Вторичная структура ДНК представляет собой двойную правозакрученную спираль (Дж. Уотсон и Ф. Крик, 1953 год), фиксированную ван-дер-ваальсовыми силами, которые действуют по длине спирали, а также стабилизированную водородными связями между комплементарными азотистыми основаниями двух нитей. Диаметр спирали

составляет 1,8-2,0 нм, каждый виток спирали содержит 10 пар оснований. Шаг спирали равен 3,4 нм. Расстояние между площадями оснований составляет 0,34 нм. Полинуклеотидные цепи в спирали антипараллельны, т.е. в одной цепи фосфодиэфирные связи образуются в направлении 3'→5', в другой – 5'→3'.

Комплементарными парами являются: аденин – тимин и гуанин – цитозин.



### Комплементарность цепей в двойной спирали ДНК

В связи с этим нуклеотидный состав ДНК различного происхождения подчиняется закономерностям, которые носят название правил Чаргаффа:

1. Количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований:  $A + Г = Ц + Т$ .

2. Количество аденина равно количеству тимина ( $A = Т$ ), количество гуанина равно количеству цитозина ( $Г = Ц$ ).

3. Количество оснований, содержащих аминогруппу в положении 4 пиримидинового цикла и положении 6 пуринового цикла равно количеству оснований, содержащих в этих же положениях оксогруппу, т.е.  $A + Ц = Г + Т$

На РНК правила Чаргаффа не распространяются.

Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК – хранения и передачи наследственных признаков.

При делении клеток двойная спираль раскручивается и разделяется на две цепи. На каждой из этих цепей как на матрице происходит биосинтез новой ДНК по принципу комплементарности. В результате образуются 2 новые одинаковые двухспиральные молекулы ДНК, одна из которых остается в родительской клетке, а вторая переходит в дочернюю клетку. Этот процесс носит название репликации. Аналогичным образом на деспирализованной цепи ДНК в ядре происходит синтез молекулы матричной (информационной) РНК, которая служит матрицей для биосинтеза белка в цитоплазме. Синтез мРНК является переписыванием генетической информации с ДНК на мРНК и называется транскрипцией.

ДНК содержится в основном в ядрах клеток, РНК преимущественно находится в рибосомах и протоплазме клеток. Общая роль РНК заключается в непосредственном участии в биосинтезе белка.

6. В зависимости от функций различают три вида РНК: транспортная РНК (тРНК), матричная РНК (мРНК) и рибосомная РНК (рРНК). Они различаются местоположением в клетке, составом и размерами, а также функциями.

На долю тРНК приходится 10-20% от всех клеточных РНК. Основная роль тРНК – транспортирование аминокислот к месту синтеза белка – в рибосомы. Макромолекула тРНК представляет собой единую цепь (однотяжевая структура), которая в пространстве складывается, образуя вторичную структуру, получившую название «клеверного листа». Для этой структуры характерно наличие четырех зон со спаренными основаниями и трёх петель с неспаренными основаниями.

1. 5'-концевой участок, как правило, у всех РНК заканчивается остатком гуаниловой кислоты.

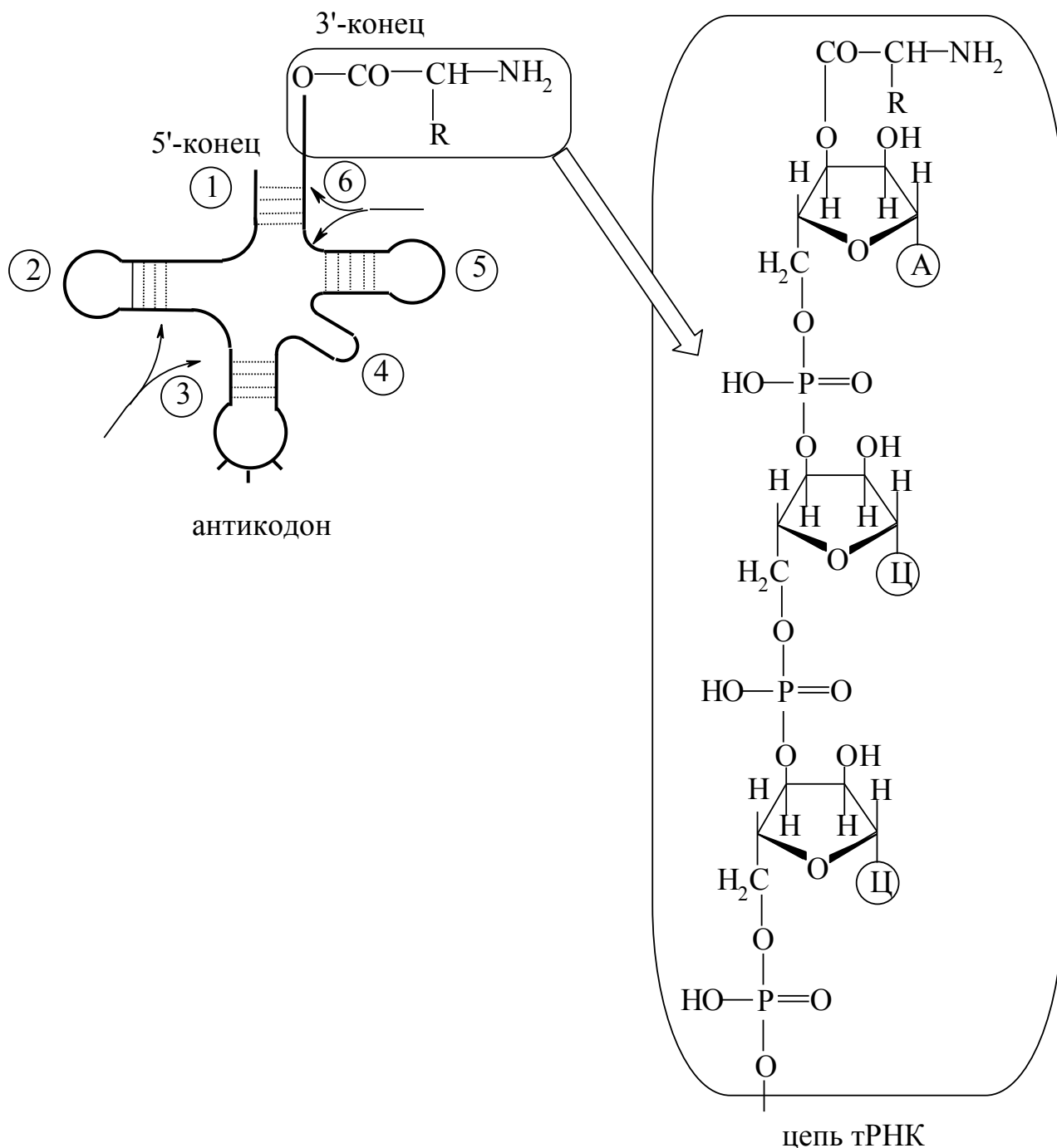
2. Дигидроуридиловая ветвь содержит несколько остатков дигидроуридиловой кислоты.

3. Антикодоновая ветвь содержит триплет оснований, называемый антикодоном, соответствующий определённой  $\alpha$ -аминокислоте.

4. Дополнительная петля располагается между антикодоновой и универсальной ветвями; эта петля имеет разную длину для разных тРНК.

5. Универсальная ветвь одинакова для всех тРНК и имеет олигонуклеотидный участок ГТΨЦ.

6. 3'-концевой участок заканчивается триплетом УЦА. Это место связывания с  $\alpha$ -аминокислотой.



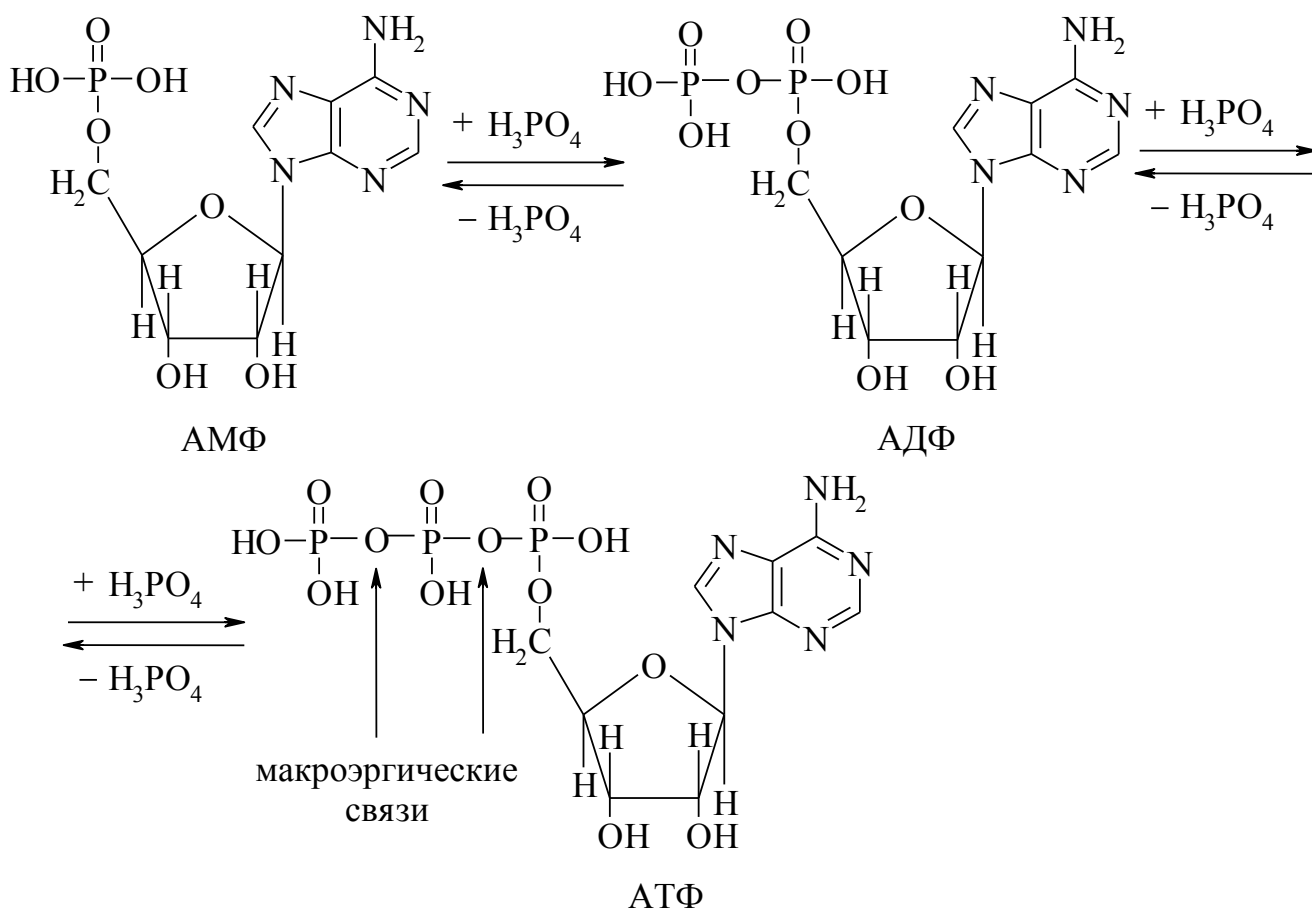
Химическая сущность переноса  $\alpha$ -аминокислоты с помощью тРНК заключается в том, что  $\alpha$ -аминокислота ацилирует 3'-ОН группу адениловой кислоты, стоящей на 3'-конце тРНК в присутствии АТФ (активатор). Затем тРНК транспортирует связанную с ней  $\alpha$ -аминокислоту в рибосому, где за счет водородных связей комплементарных оснований находит кодон в мРНК, соответствующий собственному антикодону. мРНК (иРНК) является матрицей для синтеза белка. Она состоит из одной цепи, длина которой определяется длиной синтезируемой белковой молекулы. В полинуклеотидной цепи мРНК рибонуклеотиды выстраиваются в последовательности, определяемой комплементарными взаимодействиями с нуклеиновыми основаниями ДНК, т.е. кодону ДНК соответствует антикодон в мРНК. Антикодон в мРНК обычно



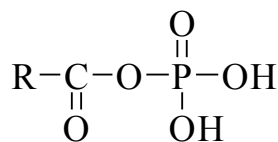
называют кодон. К мРНК, находящейся в рибосоме, прикрепляются своими антикодонами участками тРНК, несущие α-аминокислоты. Между сближенными α-аминокислотами образуется пептидная связь. Рибосомная РНК (рРНК) непосредственно принимает участие в синтезе белков в рибосомах. На долю рРНК приходится до 80 % от суммы клеточных РНК.

Рибосомы – сложные структуры, состоящие из четырех рРНК и нескольких десятков белков. Рибосомы – «фабрики» по производству белков. Более подробно проблема биосинтеза белка будет рассмотрена в курсе биологической химии.

6. Некоторые мононуклеотиды принимают участие не только в построении нуклеиновых кислот, но на их основе в организме синтезируются другие важные биологические вещества. Так при последовательном фосфорилировании АМФ образуются, соответственно АДФ (аденозин-5'-дифосфат) и АТФ (аденозин-5'-трифосфат).



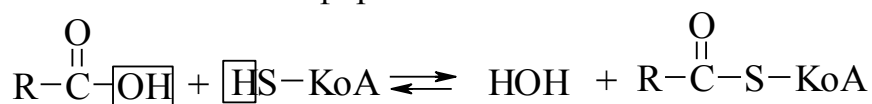
Эти три нуклеотида способны обратимо превращаться друг в друга. При этом образование АДФ и АТФ сопровождается аккумуляцией энергии в ангидридных (макроэргических) связях Р~О. При гидролизе АТФ и АДФ эта энергия (32 кДж/моль) выделяется и поэтому АТФ в биохимических превращениях (сопряженных реакциях) выступает в качестве «источника» энергии. Кроме того, АТФ во многих биохимических процессах выступает в качестве активатора жирных кислот, аминокислот, желчных кислот и др. соединений путем образования ацилфосфатов.



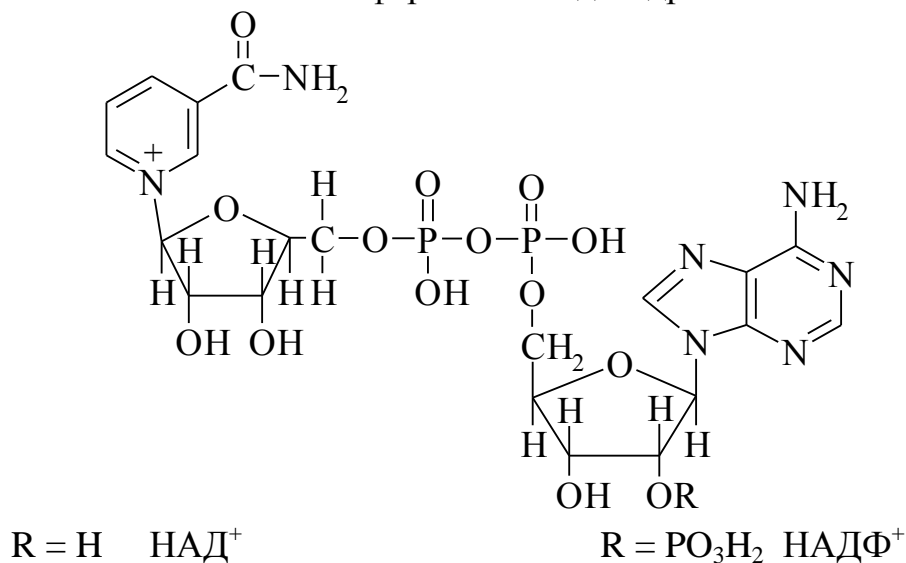
Известны и другие трифосфаты, выполняющие аналогичные функции: ЦТФ необходим в биосинтезе липидов, ГТФ – в биосинтезе белков. АМФ участвует также в построение структур некоторых нуклеотидных коферментов. Так АМФ является составной частью кофермента А (КоА–SH).



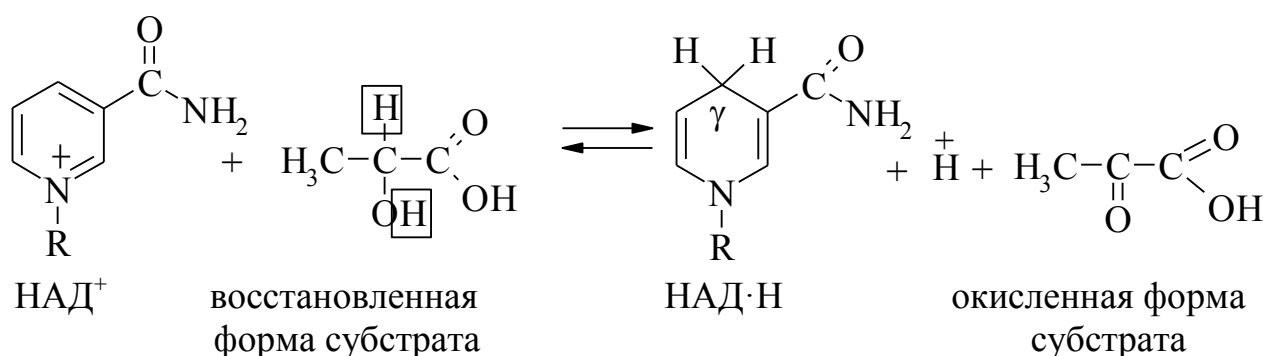
Кофермент А активирует карбоновые кислоты, превращая их в реакционноспособные сложные эфиры тиолов:



**8.** Другой важной группой нуклеотидных коферментов, включающих АМФ, является никотинамидадениндинуклетид (НАД<sup>+</sup>) и никотинамидадениндинуклетидфосфат (НАДФ<sup>+</sup>). Эти вещества – коферменты окислительно-восстановительных ферментов – дегидрогеназ.



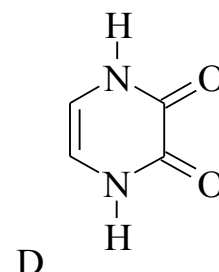
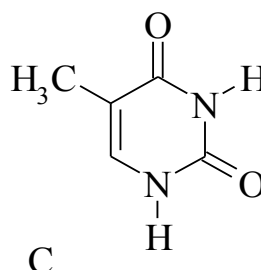
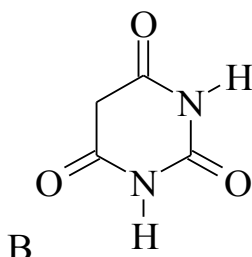
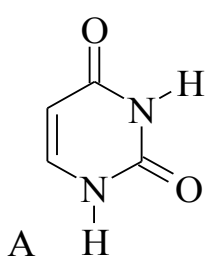
В ходе биологического дегидрирования (один из возможных случаев окисления), субстрат теряет два водорода – протон ( $H^+$ ) и гидрид ион ( $H^-$ ). Кофермент  $НАД^+$  в ходе реакции присоединяет гидрид-ион по  $\gamma$ -положению пиридинового цикла, т.к. этот углерод имеет наибольший положительный заряд. Вследствие этого образуется восстановленная форма  $НАД^+$  –  $НАД \cdot H$ . Этот процесс сопровождается потерей ароматичности пиридинового кольца и превращением его в хиноидную форму, что сопровождается увеличением энергии системы. В обратной реакции происходит окисление и энергия, которая при этом выделяется, расходуется на биохимические процессы. Реакция происходит при участии фермента лактатдегидрогеназы.



**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

#### Задание № 1

1. Укажите структуру урацила:



2. Пуриновые азотистые основания образуют N-гликозидную связь с моносахаридом по атому азота в положении:

- A. 3
- B. 1
- C. 7
- D. 9.

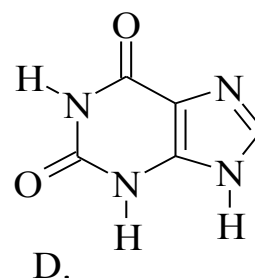
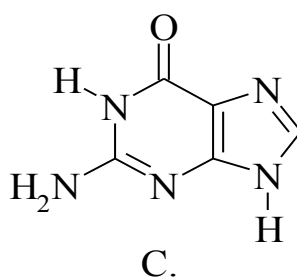
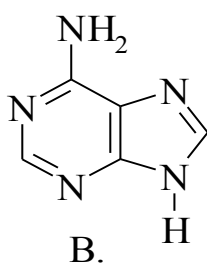
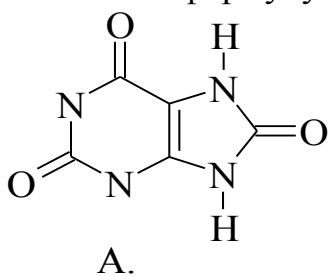
3.  $НАД^+$  - кофермент ферментов:

- A. Декарбоксилаз
- B. Дегидрогеназ
- C. Трансфераз
- D. Каталаз.

Эталоны ответов : 1-A; 2-D; 3-B.

## Задание № 2

1. Укажите формулу аденина:



2. Мононуклеотид – продукт фосфорилирования нуклеозида по -ОН группе моносахарида в положении:

- A. 2'
- B. 3'
- C. 5'
- D. 3' и 5'

3. Кофермент А в организме необходим:

- A. Для активации остатков карбоновых кислот
- B. Для участия в процессе декарбоксилирования
- C. Для участия в процессе карбоксилирования
- D. Для участия в процессе синтеза белков.

Эталоны ответов: 1-B; 2-C; 3-A.

## Задание № 3

1. Какие продукты получаются при полном гидролизе тимидиловой кислоты:

- A. Тимидин и фосфорная кислота
- B. Тимин, рибоза и фосфорная кислота
- C. Тимин, дезоксирибоза и фосфорная кислота
- D. Тимин и дезоксирибоза.

2. В ДНК количество пуриновых и пиримидиновых оснований:

- A. Одинаково
- B. Количество пиримидиновых оснований больше чем пуриновых
- C. Количество пиримидиновых оснований меньше чем пуриновых
- D. Их соотношение не имеет значения.

3. Макроэргическим соединением в организме является:

- A. НАД<sup>+</sup>
- B. НАДФ<sup>+</sup>
- C. Кофермент А
- D. АТФ.

Эталоны ответов: 1-C; 2-A; 3-D.

## Тема

### ***Биологически важные гетерофункциональные соединения***

**Актуальность темы.** Гетерофункциональные соединения являются родоначальниками важнейших групп лекарственных и физиологически активных соединений: ненаркотические анальгетики, местноанестезирующие вещества, противомикробные и противопаразитарные средства, препараты для лечения туберкулеза.

**Общая цель:** закрепить знания строения и химических свойств важнейших гетерофункциональных соединений, имеющих лекарственное значение.

**Конкретные цели:** анализировать связь биологической и фармакологической активности с электронной структурой и функциональным составом.

### **Теоретические вопросы**

1. Аминоспирты и их производные – как лекарственные препараты.
2. Производные п-аминобензойной и сульфаниловой кислот.
3. Природные и искусственные ароматы.

**1.** Гетерофункциональные соединения – это производные углеводов, которые содержат в своём составе две и более различные функциональные группы:

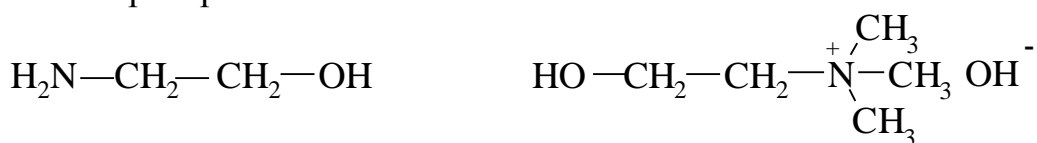


A и B – различные функциональные группы.

К наиболее важным классам гетерофункциональных соединений относятся аминоспирты, аминифенолы, аминосульфокислоты, гидроксикислоты, оксокислоты, аминокислоты.

Аминоспирты одновременно содержат в составе своих молекул спиртовый гидроксил и аминогруппу, поэтому являются одновременно и спиртами и аминами.

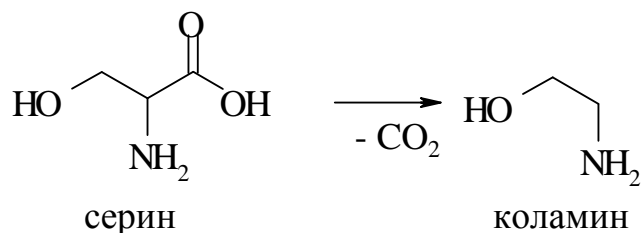
К наиболее важным аминоспиртам относят коламин (2-аминоэтанол) и холин ((2-гидроксиэтил)-триметиламмоний гидроксид), которые являются важнейшими продуктами метаболизма. Они входят в состав фосфолипидов, являются структурными фрагментами некоторых катехоламинов и многих лекарственных препаратов.



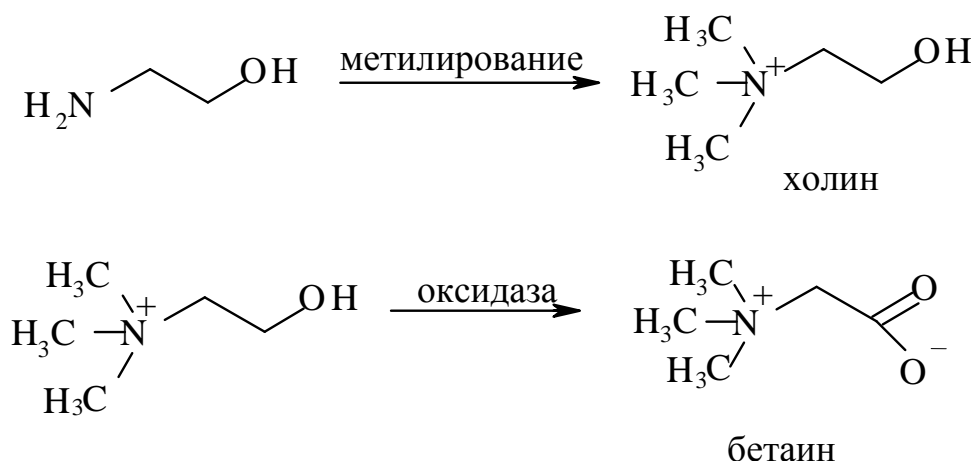
коламин

холин

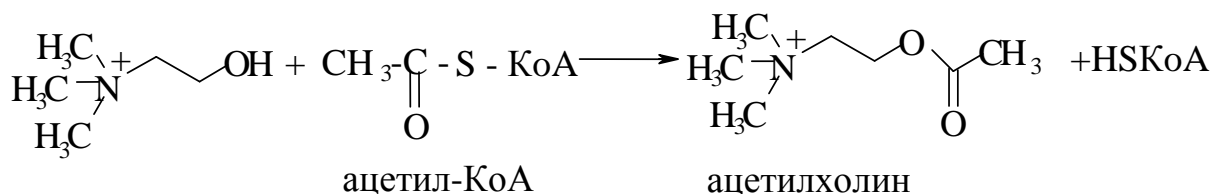
Образуется коламин в живом организме путём декарбоксилирования аминокислоты серина, который содержит три различные функциональные группы (карбоксильную, amino- и гидроксильную).



При метилировании коламина в организме образуется холин, который под действием фермента оксидазы окисляется с образованием биполярного иона бетаина, являющегося поставщиком метильных групп при метилировании многих продуктов метаболизма:

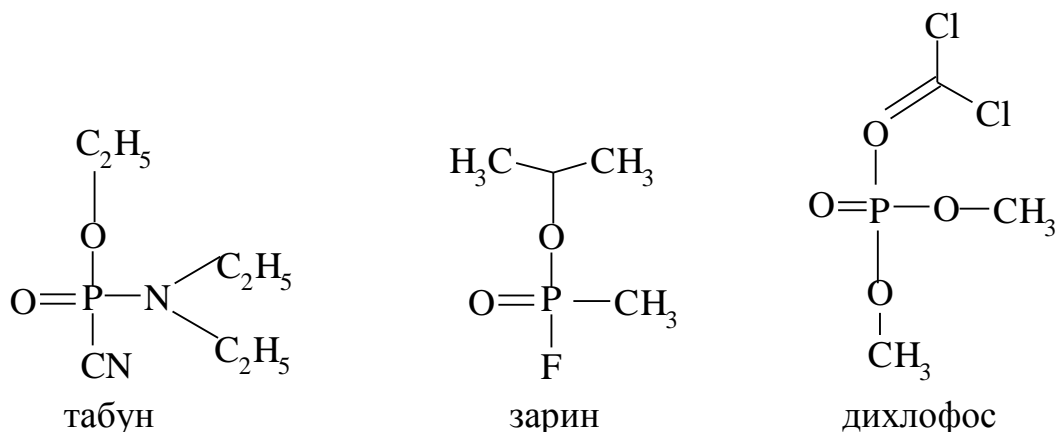


В организме бетаин является поставщиком метильных групп при метилировании многих продуктов метаболизма. Холин с помощью ацетил-КоА в организме ацетируется с образованием ацетилхолина, который является эстером аминспирта холина и уксусной кислоты.

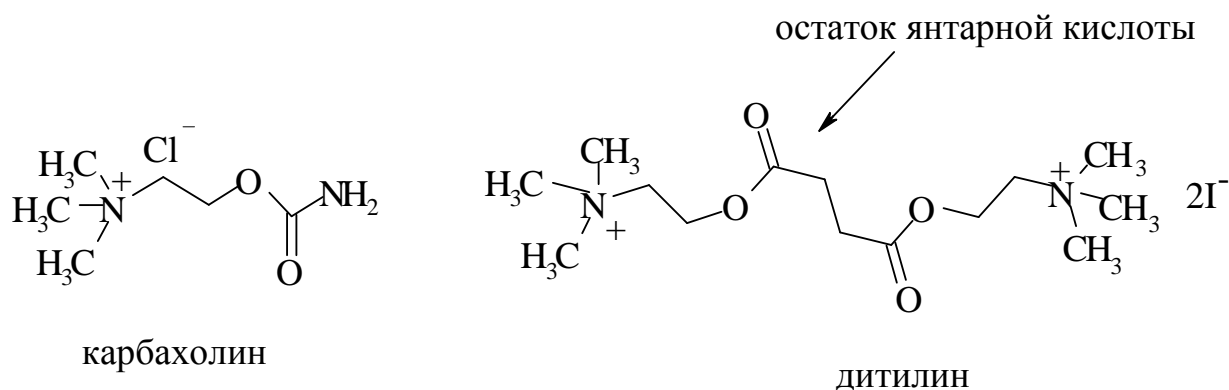


Ацетилхолин – один из наиболее важных нейромедиаторов (главный нейромедиатор парасимпатической нервной системы), он взаимодействует с холинорецепторами, активирует их, при этом сокращается мускулатура и человек осуществляет различные движения. Сам ацетилхолин гидролизруется под действием фермента ацетилхолинэстеразы. Если же в организм ввести соединения, блокирующие ацетилхолинэстеразу, то происходит накопление значительного количества ацетилхолина, происходит сильное возбуждение

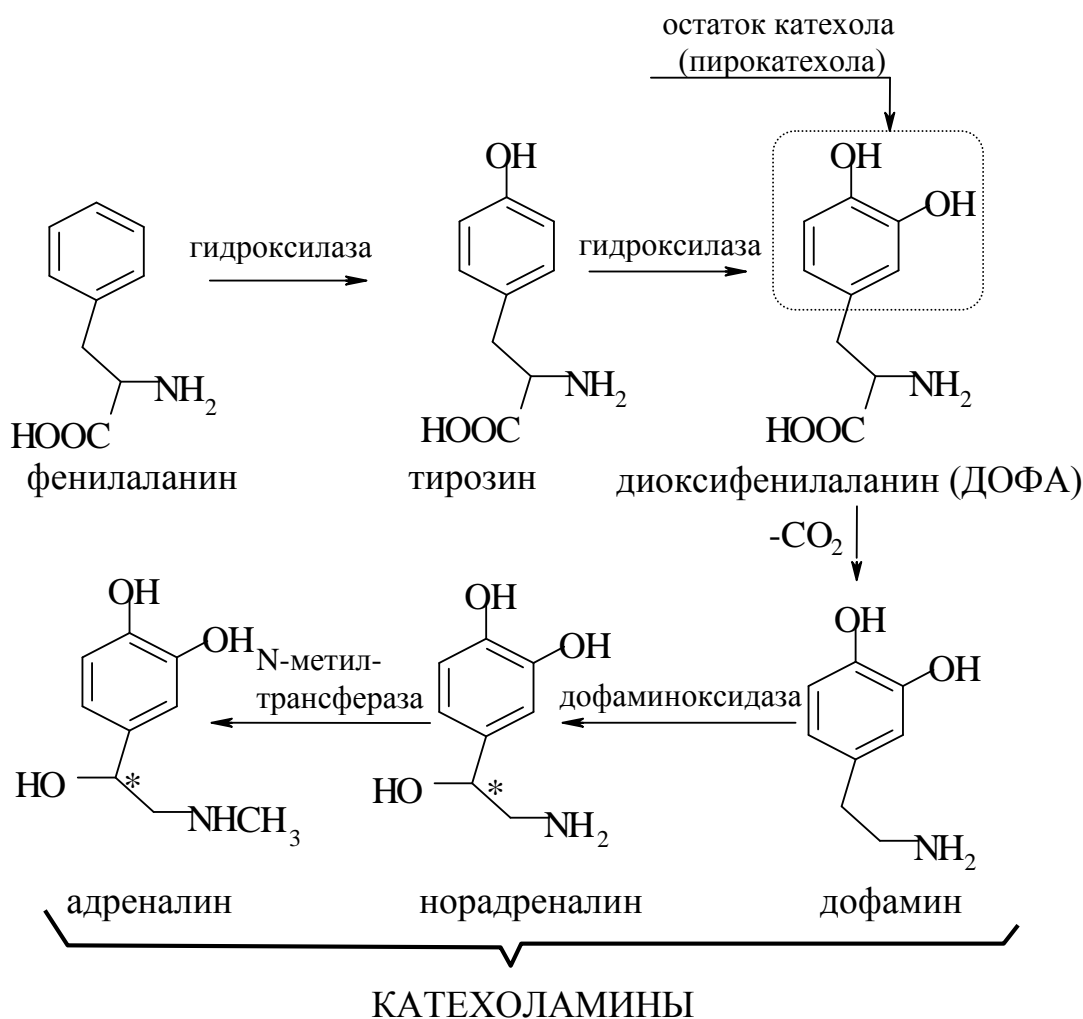
нервной системы, непрерывные мышечные сокращения, от чего происходит гибель живого организма. На этом основано токсическое действие боевых отравляющих веществ (зарин, табун), инсектицидных средств (дихлофос). Они взаимодействуют с остатками аминокислоты серина, который входит в состав ацетилхолинэстеразы, при этом блокируется её активность.



В медицинской практике применяются производные холина: ацетилхолина хлорид (снижает частоту сердечных сокращений, расширяет периферические сосуды, снижает давление); карбохолин (эстер карбаминовой кислоты и холина); под действием ацетилхолинэстеразы он не гидролизуется, поэтому действует более пролонгировано, чем ацетилхолин; дитилин (эстер холинйодида и янтарной кислоты) применяется для расслабления мускулатуры при кратковременных операциях и ортопедических вмешательствах.



Остаток коламина является структурным компонентом таких важнейших катехоламинов, как норадреналин и адреналин. В организме катехоламин образуется из незаменимой аминокислоты фенилаланина.

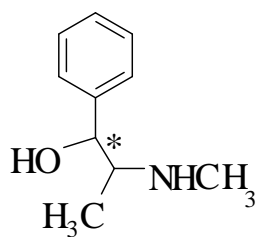


Адреналин является гормоном мозгового слоя надпочечников, в стрессовых ситуациях, он в значительных количествах выделяется в кровь и возникает чувство тревоги, страха; поэтому он и получил название гормон страха. Адреналин влияет на работу сердца, суживает сосуды, повышает артериальное давление. В медицинской практике применяют лекарственный препарат адреналина гидрохлорид. Норадреналин является главным нейромедиатором симпатической нервной системы.

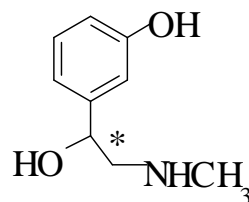
В молекулах норадреналина и адреналина находится ассиметричный атом углерода, поэтому оба эти соединения существуют в виде двух пространственных изомеров: один – физиологически активный, другой – неактивный (не может взаимодействовать с рецепторами клетки, так как с ними не совместимы атомные группы этого соединения).

По строению и физиологическому действию похожи на адреналин лекарственные препараты эфедрин и мезатон.



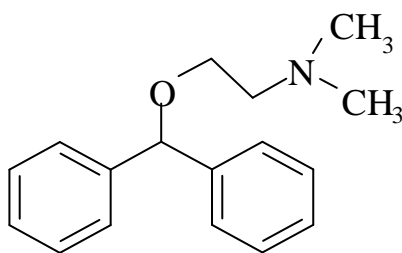


эфедрин



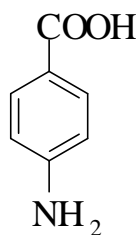
мезатон

Остаток коламина входит в структуру антигистаминного препарата димедрол со снотворным эффектом.

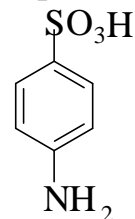


димедрол

2. К гетерофункциональным соединениям, содержащим кислотную и аминогруппу относятся п-аминобензойная (ПАБК) и сульфаниловая кислоты:

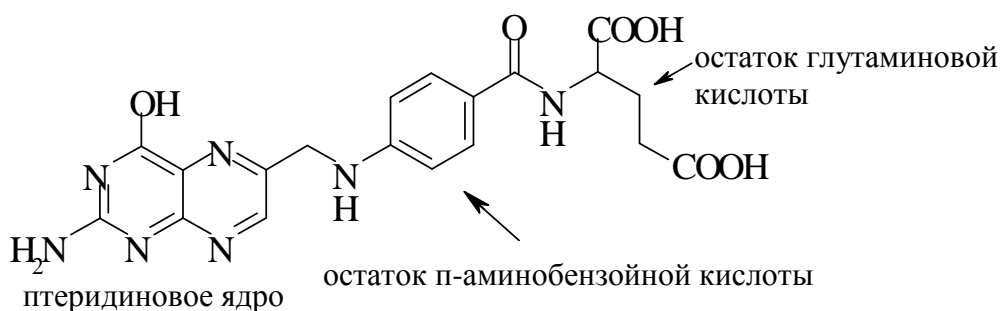


ПАБК



сульфаниловая кислота

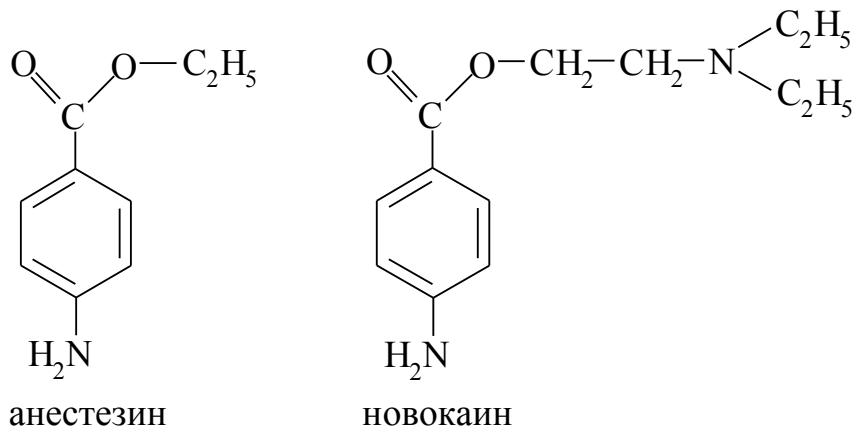
ПАБК – является важнейшим метаболитом, входит в состав фолиевой кислоты, которая в большом количестве находится в листьях шпината, в моркови и других растениях. В организме она не синтезируется, поступает с продуктами питания. Название «фолиевая» происходит от лат. слова *folium* – листок, лист.



фолиевая кислота

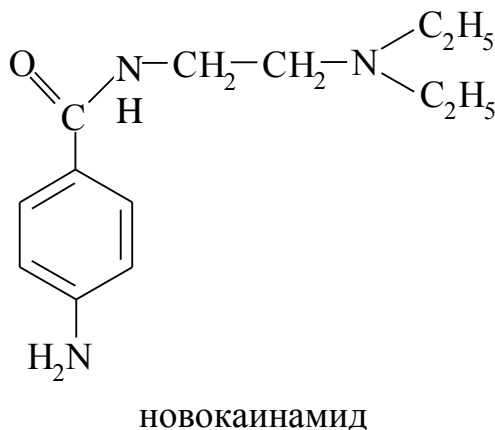
Птеридиновое ядро, связанное с остатками ПАБК, называют птероевой кислотой.

Важнейшими производными ПАБК являются такие препараты, как анестезин, дикаин, новокаин. Это сложные эфиры ПАБК, применяемые в анестезиологической практике. Новокаин оказывает умеренное антиаритмическое действие.



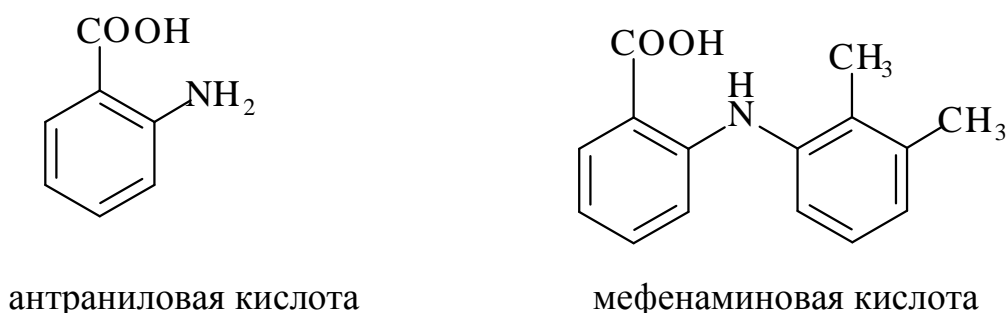
Новокаин применяется в виде соли – β-диэтиламиноэтилового эфира п-аминобензойной кислоты гидрохлорид.

Активным антиаритмическим средством, обладающим местноанестезирующей активностью является новокаинамид:



Новокаинамид также применяется в виде соли – β-диэтиламиноэтиламида п-аминобензойной кислоты гидрохлорид.

о-Аминобензойная (антраниловая) кислота лежит в основе строения противовоспалительного средства – мефенамовой кислоты.

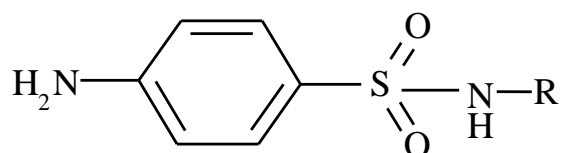


В своём составе мефенамовая кислота содержит и элементы структурного сходства с салициловой кислотой, проявляет аналогичное фармакологическое действие – противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее.

Большинство современных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в своей структуре содержат карбоксильную группу, которая в данном случае является противовоспалительным фармакофором.

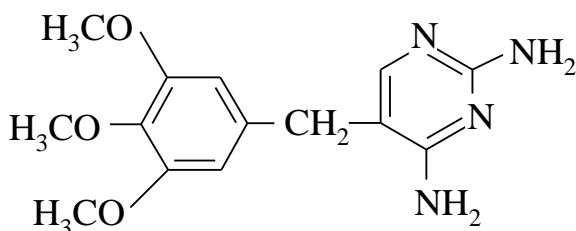
Сульфаниловая кислота также относится к аминокислотам, в которых роль кислотного центра выполняет сульфогруппа.

Сульфаниловая кислота, как и карбоновые аминокислоты, образует биполярные ионы. Амид сульфаниловой кислоты используется в медицинской практике под названием белый стрептоцид, который является родоначальником большой группы синтетических химиотерапевтических средств – сульфаниламидных препаратов с общей формулой:



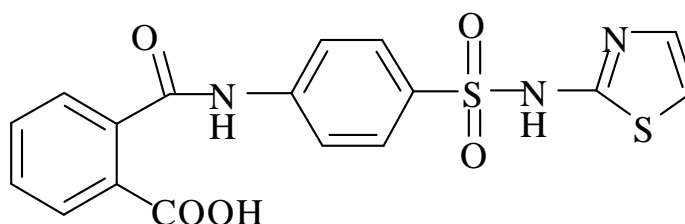
Один из атомов водорода аминогруппы, находящейся в 4 положении тоже может быть замещён различными радикалами.

Комбинация сульфаниламидного препарата сульфаметоксазола и производного диаминопиримидина – триметоприма – в препарате ко-тримоксазол (бисептол, бактрим) способствует его бактерицидному (cido (греч.) – убиваю) действию.



триметоприм (2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)-пиримидин

Замещение одного из атомов водорода, находящегося при аминогруппе у 4 углерода, на радикале способствовало образованию кишечных сульфаниламидных препаратов (фталазол применяют при дизентерии, энтероколитах, колитах).

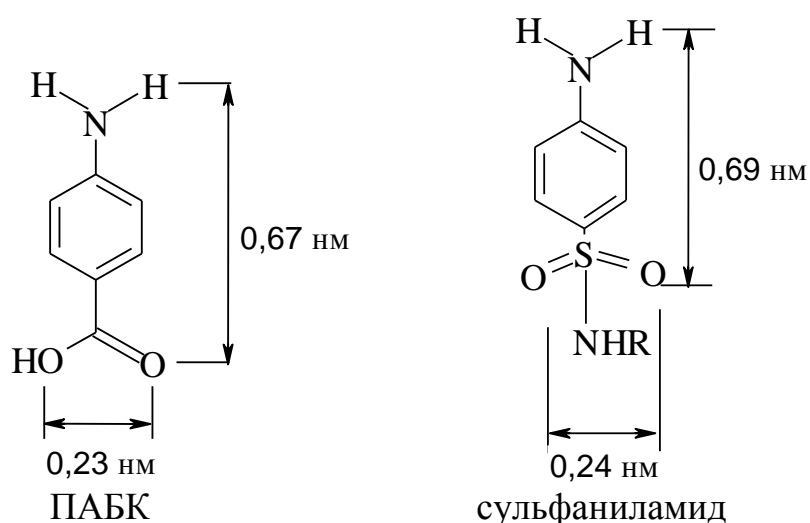


фталазол

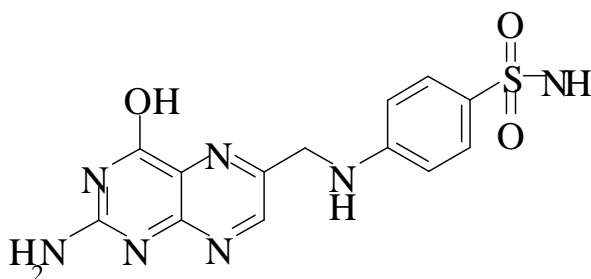
Существуют комбинированные лекарственные препараты, по химическому строению являющиеся азосоединениями сульфапиридина (сульфасалазин) и сульфапиридазина.

Комбинации сульфадиметоксина (салазопиридазин, салазодиметоксин) с салициловой кислотой оказывают антибактериальное и противовоспалительное действия за счёт постепенного высвобождения 5-аминосалициловой кислоты из сульфаниламидных препаратов.

Если в молекуле амида сульфокислоты в 4 положении вместо аминогруппы находится другая, то такой препарат не проявляет антимикробного действия. Отсутствует противомикробное действие также у орто- и мета- изомеров стрептоцида. Такое же явление наблюдается и при введении в бенzenовое ядро сульфаниламидов дополнительных заместителей. Сульфаниламидные препараты структурно схожи с ПАБК:



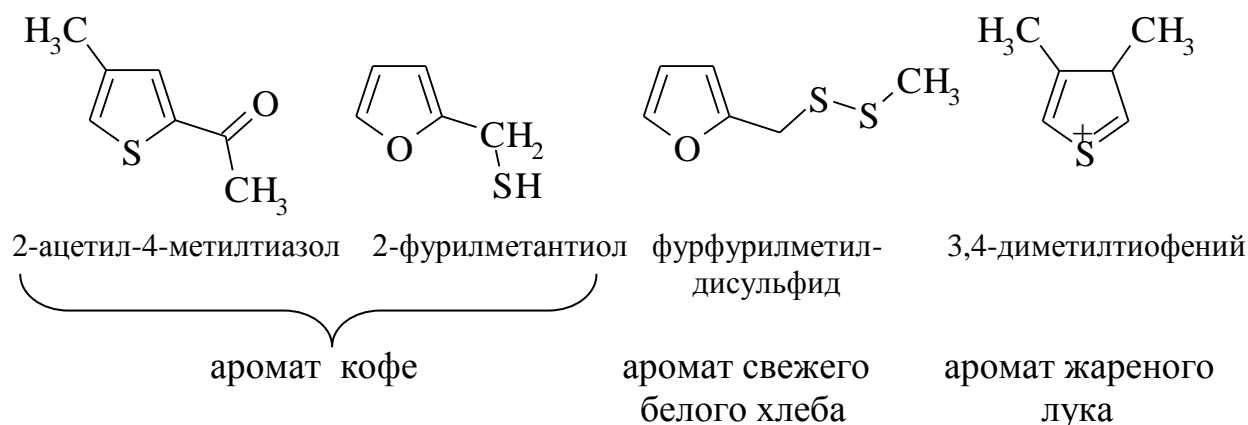
Антимикробное действие сульфаниламидных препаратов объясняется тем, что в организме они конкурируют со структурно похожей на них ПАБК на стадии синтеза птероевой кислоты, образуя такое соединение (т.е. является антиметаболитами ПАБК):



При этом синтез фолиевой кислоты прекращается и микроорганизмы гибнут.

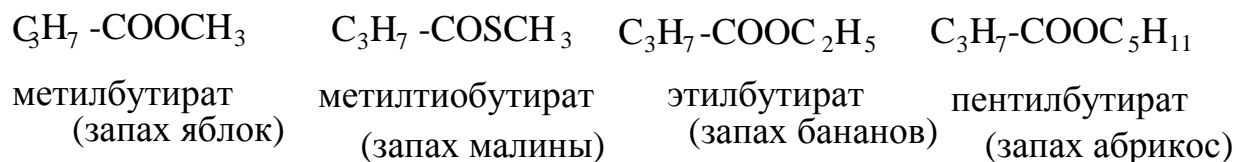
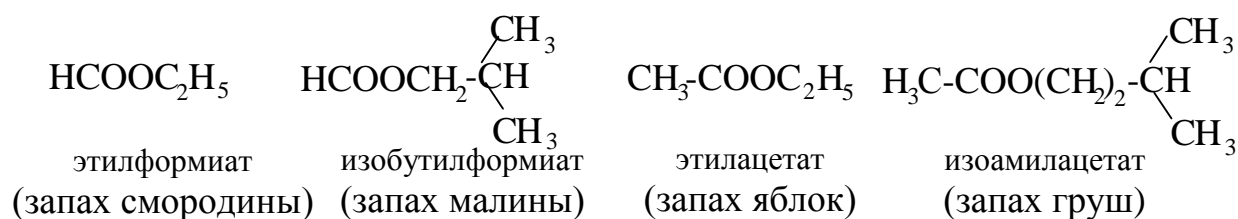
3. Из большинства природных продуктов учеными были выделены относительно простые соединения, которые обуславливают их приятный и

характерный запах. Некоторые из этих ароматизаторов имеют гетероциклическую природу:

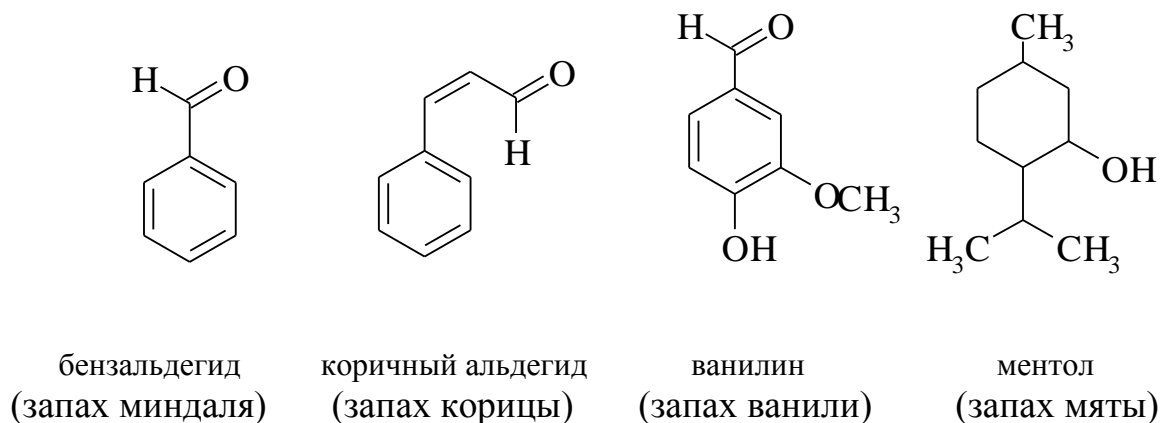


Часто запах и вкус природных продуктов определяет не одно, а несколько веществ, точнее их смесь.

Приятными запахами обладают эфиры карбоновых кислот:



Некоторые представители альдегидов и фенолов также имеют приятные запахи:



**Выполните задания и проверьте верность их решения по эталонам ответов**

**Задание №1**

1. В живом организме аминоспирт коламин образуется из:

- A. Серина
- B. Аланина
- C. Глицина
- D. Глицерина.

2. Гидролиз новокаина приводит к образованию:

- A. п-Аминофенола
- B. п-Аминобензойной кислоты
- C. Сульфаниловой кислоты
- D. Нужны дополнительные сведения.

3. В организме адреналин образуется из:

- A. Фенилаланина
- B. Серина
- C. Валина
- D. Аланина.

Эталоны ответов: 1-А; 2-В; 3-А.

## СОДЕРЖАНИЕ

Классификация, номенклатура и изомерия биоорганических соединений.  
Природа химической связи  
Пространственное строение органических молекул. Взаимное влияние атомов  
Реакционная способность биоорганических соединений. Предельные, непредельные и ароматические углеводороды, спирты и фенолы, амины  
Строение и свойства альдегидов и кетонов  
Структура, свойства и биологическое значение карбоновых кислот  
Кислотно-основные свойства органических соединений  
Структура, свойства и биологическое значение функциональных производных карбоновых кислот (гидрокси-, кето- и фенолокислот)  
Углеводы. Строение и химические свойства моносахаридов  
Полисахариды  
Высшие жирные кислоты. Липиды. Фосфолипиды  
Аминокислотный состав белков и пептидов  
Структурная организация белков. Физико-химические свойства белков.  
Реакции осаждения белков. Денатурация  
Классификация, строение и значение биологически важных гетероциклических соединений  
Структура и биохимические функции нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот  
Биологически важные гетерофункциональные соединения

**Сыровая А.О., Петюнина В.Н., Макаров В.А., Грабовецкая Е.Р., Лукьянова Л.В.**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

**«Основы биоорганической химии»**